Cis-trans-Isomerie bei N-Styryl-aminoacyl-Verbindungen

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Rüdiger Kilian

aus Welzheim

1968

9705

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547605_0042

Cis-trans-Isomerie bei N-Styryl-aminoacyl-Verbindungen

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Rüdiger Kilian

aus Welzheim

1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 11.7.1968

Dekan: Professor Dr. H. Blume
1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. H. Möhrle
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Auterhoff

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Dozent Dr. Hans Möhrle, danke ich für die Zuweisung des Themas und ganz besonders für die mir während dessen Bearbeitung erwiesene Unterstützung und vielseitige Förderung.

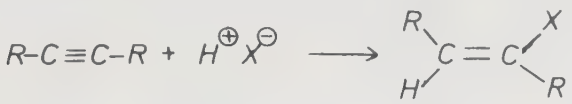
Gleichzeitig gestatte ich mir, dem Direktor des Pharmazeutisch-Chemischen Institutes, Herrn Professor Dr. Harry Auterhoff, für das mir jederzeit entgegengebrachte Wohlwollen zu danken.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

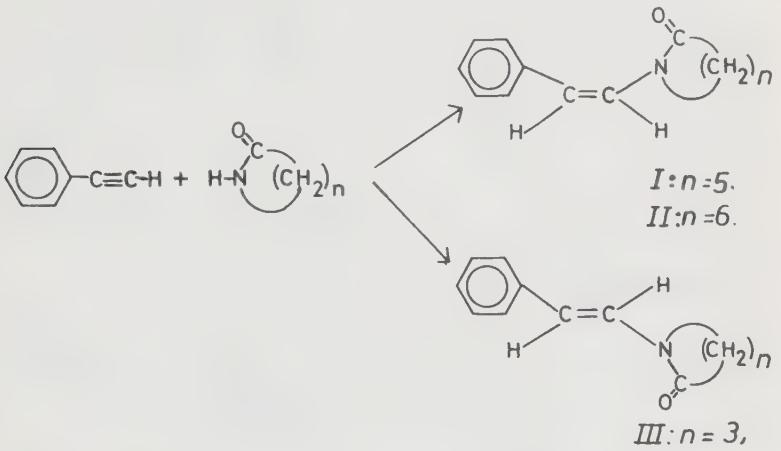
	Seite
Theoretischer Teil	
Einleitung und Problemstellung	1
Darstellung der Ausgangsverbindungen	
a) Alkohole	3
b) Acetate	4
c) Methylcarbonate	4
d) Xanthogensäureester und Methyltrithiocarbonat	4
e) Aminoxide	7
Enlactame, Enamide und Amidale	
a) Trans-Isomere der Enlactame und Enamide	9
b) Amidale	12
c) Cis-Isomere der Enlactame und Enamide	13
Nucleophilität der Lactam- und Säureamidanionen	19
Stereochemie der Enlactame und Enamide	21
Struktur der Lactamringe und der Säureamidgruppe	22
UV-Absorptionsspektren und Kalotten-Modelle	23
Pyrolytische cis-Eliminierungen	
Pyrolyse der Acetate	34
Mechanismus der Esterpyrolyse	35
Stereochemie der Acetatpyrolyse	36
Modellvorstellungen für den Übergangszustand	37
Pyrolyse der Methylcarbonate	
Modellvorstellungen für den Übergangszustand	40
Pyrolyse der Xanthogensäureester und des Trithiokohlensäureesters	43
Mechanismus	44
Modellvorstellungen für den Übergangszustand	45
Pyrolyse der Aminoxide	46
Mechanismus	47
Modellvorstellungen für den Übergangszustand	48
Kernresonanzspektroskopie	49
Zusammenfassung	55
Beschreibung der Versuche	58
Literaturverzeichnis	88

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Im allgemeinen wird beim Angriff eines Nucleophils an eine Dreifachbindung eine trans-Addition angenommen[1]:



In Übereinstimmung mit dieser Regel erfolgt offensichtlich auch die basenkatalysierte Addition von Lactamen an Phenylacetylen, denn ZIEGENBEIN und FRANKE[2] erhielten bei der entsprechenden Reaktion die cis-Isomere von N-Styryl-önantholactam (I) und N-Styryl-caprolactam (II):



Auffälligerweise führt die Anwendung dieses Verfahrens mit Pyrrolidon-(2) jedoch ausschließlich zum trans-Isomer (III) vom Schmelzpunkt 128-129°. Andererseits hatten REPPE und Mitarbeiter[3], ohne Angabe der Konfiguration, ein N-Styryl-pyrrolidon-(2) vom Schmelzpunkt 61-62° beschrieben.

---

1) E. WINTERFELDT, Angew.Chem. 79, 389 (1967).
2) W. ZIEGENBEIN und W. FRANKE, Chem.Ber. 90, 2291 (1957).
3) W. REPPE und Mitarbeiter, Liebigs Ann.Chem. 601, 135 (1956).

ZIEGENBEIN und FRANKE vermuteten, daß es sich dabei um die cis-Verbindung handeln könnte und wiederholten die Synthese nach den Versuchsangaben von REPPE. Sie erhielten jedoch nur das trans-Isomer (III).
Bei entsprechenden Versuchen mit Piperidon-(2) konnte MÖHRLE[4] ebenfalls keine cis-Komponente, sondern nur trans-N-Styryl-piperidon-(2) isolieren.
Es war daher zu untersuchen:

1.) Ob bei der basenkatalysierten Addition von Pyrrolidon-(2) und Piperidon-(2) an Phenylacetylen, im Gegensatz zu den höhergliedrigen Lactamen, eine cis-Addition[1] erfolgt, die damit nur die trans-Verbindungen liefern kann, oder ob

2.) Zwar zunächst eine trans-Addition eintritt, aber die Isomerisierung so rasch vor sich geht, daß praktisch eine quantitative Umlagerung zum trans-Endprodukt erfolgt.

3.) Es sollten Reaktionen geprüft werden, bei denen grundsätzlich mit cis-trans-Isomeren als Umsetzungsprodukten gerechnet werden mußte, z.B. die Pyrolyse von entsprechenden Carbonsäureestern, Xanthogensäureestern und Aminoxiden. Dabei war das Ziel eine Anreicherung der cis-Olefine, um daraus analytische und präparative Verfahren zur Isomerentrennung zu entwickeln.

4.) Für die Beurteilung von sterischen und induktiven Einflüssen, sowohl auf die Additionsreaktion, als auch auf die pyrolytische Zersetzung, war die Darstellung der reinen cis- und trans-Isomere erforderlich.

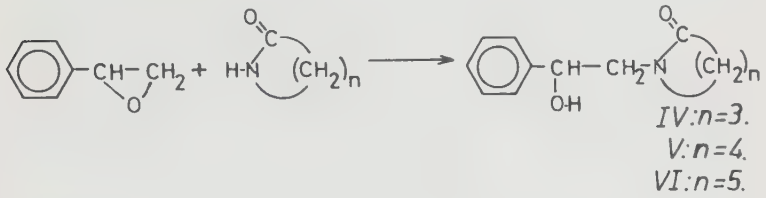
---

4) H. MÖHRLE, Arch.Pharmaz. 297, 474 (1964).

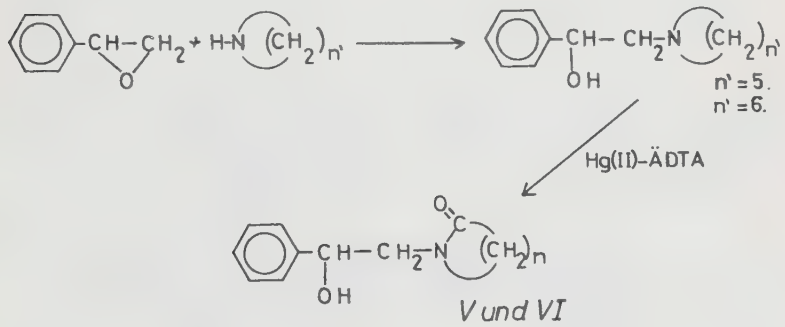
DARSTELLUNG DER AUSGANGSVERBINDUNGEN

a) Alkohole

Die ß-Hydroxy-amido-alkohole als Ausgangsverbindungen für die Carbonsäureester, Xanthogensäureester und Aminoxide waren prinzipiell auf zwei Wegen zugänglich. Erstens durch Amidolyse von Styroloxid mit den entsprechenden Lactamen:[2]



Dabei ergaben sich recht unterschiedliche Ausbeuten und das Verfahren empfahl sich hauptsächlich bei den billigeren Lactamen.



Um schneller zu reineren Präparaten von V und VI zu gelangen, war die Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung der Aminoalkohole, welche durch Aminolyse von Styroloxid leicht zugänglich waren, die geeignete Methode.[4]

b) Acetate

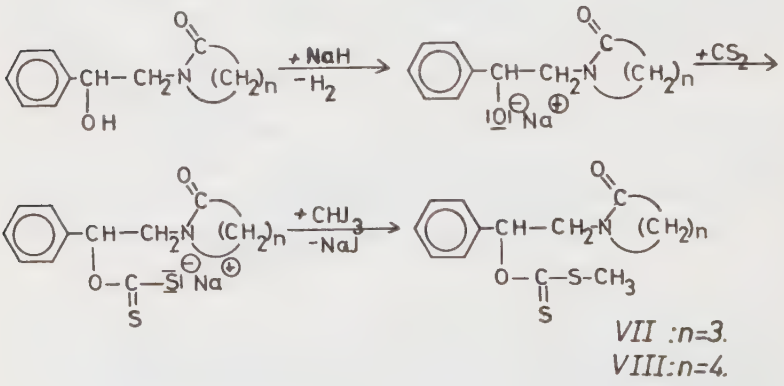
Die Acetate bildeten sich in guter Ausbeute aus den Alkoholen IV, V und VI durch Behandlung mit Acetanhydrid und Natriumacetat oder mit Acetanhydrid in Gegenwart von Pyridin.

c) Methylcarbonate

Die übliche Behandlungsmethode durch Erhitzen der Hydroxykomponente mit Chlorameisensäuremethylester führte in diesem Fall sofort zur Zersetzung. Dagegen gelang es, bei Raumtemperatur mit einem Überschuß des Reagenzes das Gleichgewicht weitgehend zur Seite der Ester zu verschieben. Dies war notwendig, da eine destillative Reinigung wegen des leichten thermischen Zerfalls der Methylcarbonate nicht durchgeführt werden konnte.

d) Xanthogensäureester und Methyltrithiocarbonat

Die Xanthogensäureester wurden in Anlehnung an ALEXANDER und MUDRAK[5] hergestellt.



5) E.R.ALEXANDER und A.MUDRAK, J.Amer.chem.Soc. 72,1810 (1950).

Während diese Autoren die Alkoholate in Äther mit metallischem Natrium gewonnen hatten, verwendeten wir wegen der schlechten Löslichkeit der Hydroxylactame in Äther Dimethylformamid bzw. Dimethylsulfoxid als Solventien und arbeiteten zur leichteren Umsetzung mit einer Natriumhydrid-Öl-Suspension.

Die Bildung der Xanthogenate lief in dem stark polaren Lösungsmittel sehr rasch ab, und die Umsetzung zum Methylester erfolgte fast momentan.

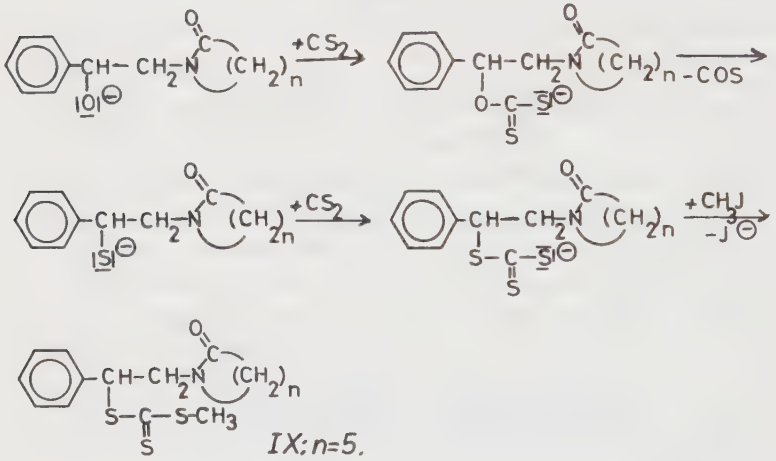
Die Kristallisation aus dem Rohprodukt gelang nur bei dem Pyrrolidon-Derivat, wenn dies in Dimethylformamid hergestellt worden war. Bei der Synthese derselben Verbindung in Dimethylsulfoxid war das ebenso wie bei den Reaktionsprodukten der Alkohole V und VI, jedoch nicht mehr möglich. Der Versuch, diese Substanzen durch Destillation zu reinigen, führte zur Zersetzung. Daher wurde auf Grund von dünnschichtchromatographischen Untersuchungen eine Trennung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel durchgeführt, wobei die dünnschichtchromatographisch reinen Substanzen isoliert werden konnten.

Obwohl die Ausgangsalkohole sich nur durch die Ringgröße der Lactame in ß-Stellung zur Hydroxylgruppe unterschieden, verliefen die Synthesen nicht einheitlich. Die Umsetzung des Alkohols IV ergab sowohl aus Dimethylformamid als auch aus Dimethylsulfoxid in guten Ausbeuten den gesuchten Xanthogensäureester und nur wenig Nebenprodukte. Im Vergleich dazu verminderte sich bei dem Alkohol V die Ausbeute stark und die Nebenprodukte nahmen erheblich zu. Aus Alkohol VI bildete sich auf diese Weise nach wiederholter Kristallisation eine gelbe Substanz, deren Elementaranalyse nicht einem Xanthogensäureester zukommen konnte, sondern auf einen Trithiokohlensäureester paßte.

Diese Struktur wurde durch den Molekularpeak im Massenspektrum bestätigt. In guter Übereinstimmung damit stehen auch das NMR-Spektrum und der Befund, daß auch die Pyrolyse

erwartungsgemäß das cis-trans-Olefingemisch ergab.

Der Reaktionsverlauf könnte folgendermaßen erklärt werden:



IX; n=5.

An das Alkoholat addiert sich ein Molekül Schwefelkohlenstoff. Aus dieser anionischen Form spaltet sich unter Bildung eines Mercaptids Kohlenstoffoxidsulfid ab. Nun erfolgt erneute Umsetzung mit einem Molekül Schwefelkohlenstoff und das so entstandene Trithiocarbonat wird mit Methyljodid zum entsprechenden Ester umgesetzt.

Ähnliche Reaktionen[6)7)] sind von Epoxiden bekannt, die mit Xanthogenaten Trithiocarbonate lieferten.

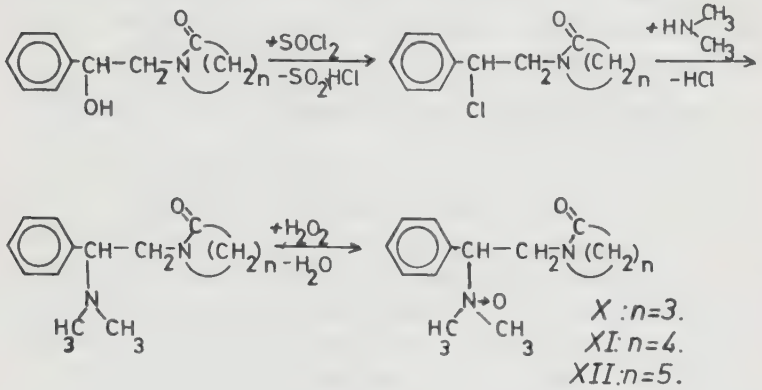
---

6) A.M.CREIGHTON und L.N.OWEN, J.chem.Soc.(London), 1960, 1024.

7) L.C.J.CULVENOR, W.DAVIES und K.H.PAUSACKER, J.chem.Soc. (London), 1946, 1050.

e) Aminoxide

Mit Thionylchlorid wurden aus den ß-Hydroxy-amido-Verbindungen die entsprechenden Chlorderivate hergestellt[2], und diese bei erhöhter Temperatur im Autoklaven mit Dimethylamin zu den Dimethylamino-Abkömmlingen umgesetzt[8]:



Dabei zeigte sich wieder ein unterschiedliches Verhalten der Chlorverbindungen, obwohl in jedem Fall die Entfernung des Halogens vom Stickstoff gleich und nur durch die fünf-, sechs- und siebengliedrigen Lactamringe ein Unterschied vorhanden war. Während bei der Darstellung des Pyrrolidon-Derivates das überschüssige Thionylchlorid mit einer Natriumcarbonat-Lösung nach ZIEGENBEIN und FRANKE[2] ausgeschüttelt werden konnte, gingen bei Anwendung dieses Verfahrens auf das Caprolactam-Derivat die Ausbeuten erheblich zurück. Als Ursache konnte eine bedeutend stärkere Empfindlichkeit der Halogenverbindung gegenüber der Hydrolyse festgestellt werden. Daher wurde in diesem Fall und bei dem Piperidon-Abkömmling auf die Entfernung der letzten Reste an Thionylchlorid und der sauren Verbindungen verzichtet,

---

8) J.H.SPEER und A.J.HILL, J.org.Chemistry 2, 139 (1938).

und das Rohprodukt sofort mit einem Überschuß an Dimethylamin umgesetzt, was zu einer besseren Ausbeute führte.

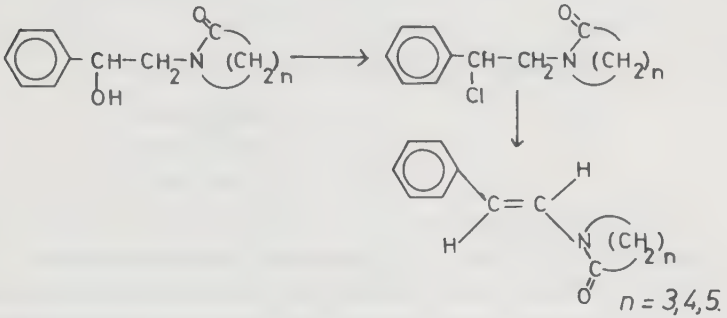
Die Aminoxide wurden durch Oxydation der Dimethylaminoalkyl-Verbindungen mit Wasserstoffperoxid hergestellt. Alle Versuche zu ihrer Kristallisation schlugen fehl, da die Zersetzung schon bei Raumtemperatur begann. Dagegen konnten die stabilen Perchlorate kristallin erhalten und durch ihre Elementaranalyse charakterisiert werden.

Die Isolierung der freien Aminoxide gelang aber trotz ihrer Instabilität:
Nach der Zerstörung des überschüssigen Wasserstoffperoxids mit Katalase wurde die wässrige Lösung mit Ammonsulfat ausgesalzen und mit Chloroform wiederholt ausgeschüttelt. Die organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und bei Raumtemperatur das Chloroform entfernt. Die leicht gelblichen, öligen Rückstände wurden dann sofort für die COPE-Eliminierung eingesetzt. Eine regelmäßig durchgeführte dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigte, daß eine Zersetzung nur in Spuren eingetreten war.

ENLACTAME, ENAMIDE UND AMIDALE

a) Trans-Isomere der Enlactame und Enamide

Die trans-Verbindungen der gesuchten Konstitution sind bereits auf verschiedenen Wegen zugänglich[2)4)], die über das Hydroxylactam, die entsprechende Chlorverbindung und die Chlorwasserstoffabspaltung bei der Vakuumdestillation führen.

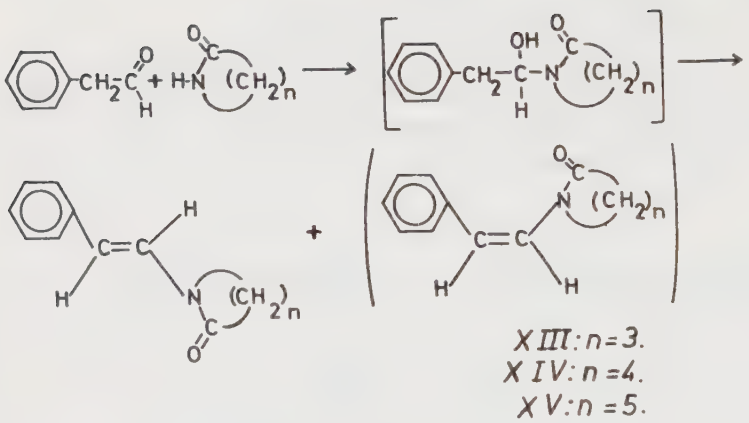


Diese Synthesen sind aber zu aufwendig und über die Stufen hinweg in der Ausbeute nicht befriedigend.
Daher wurde versucht, die elegante Methode von EIDEN und NAGAR[9)] zur Gewinnung der gesuchten Verbindungen auszuwerten. Diese Autoren hatten α-substituierte Phenylacetaldehyde mit sekundären Amiden und Lactamen zu funktionellen Enamidderivaten umgesetzt, um anschließend Ringschlußreaktionen zu entsprechenden Heterocyclen durchzuführen. Es lag daher nahe, die Gültigkeit dieses Prinzips der Enamidbildung für den nicht substituierten Phenylacetaldehyd zu überprüfen.

Die Untersuchungen ergaben, daß hierbei tatsächlich in guter Ausbeute die N-Styryl-lactame bzw.-enamide erhalten werden.

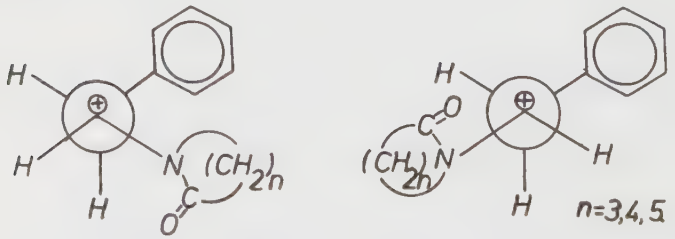
---

9) F. EIDEN und B.S.NAGAR, Arch.Pharmaz. 296, 445,548 (1963); 297, 367 (1964).



XIII: n=3.
XIV: n=4.
XV: n=5.

Prinzipiell war dabei mit der Entstehung von cis-trans-Isomeren zu rechnen. Nimmt man den formulierten Mechanismus über die Halbamidale an, so kommt es durch säurekatalysierte Dehydratisierung zu einer monomolekularen Eliminierung (E1-Reaktion), wobei nach der Wasserabspaltung aus dem Oxoniumsalz wahrscheinlich die Übergangszustände A und B möglich sind:



A B n=3,4,5

Nachdem es gelungen war, in den Mutterlaugen der Kondensationen die cis-Isomere nachzuweisen, wurde bei den drei

N-Styryl-lactamen, die im Hinblick auf unsere Esterpyrolysen interessant waren, eine quantitative Bestimmung der cis-Isomere durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde die Dehydratisierung wiederholt, die Reaktion nach 4 Std. abgebrochen und die Hauptmenge der trans-Isomere auskristallisiert und gewogen. In den Mutterlaugen wurde mit Hilfe der Titration nach KAUFMANN der Olefingehalt und gaschromatographisch der Gehalt an cis-Isomeren ermittelt:

Ungefährer Gehalt an cis-Isomer im Olefinanteil bei der Amidierung von Phenylacetaldehyd:

N-Styryl-pyrrolidon-(2)	1 %
N-Styryl-piperidon-(2)	0,3 %
N-Styryl-ε-caprolactam	2 %

Das Auffinden der cis-Isomere bei den Dehydratisierungsprodukten ist deshalb verständlich, weil bei der niedrigen Reaktionstemperatur und dem unpolaren Lösungsmittel praktisch keine Umlagerung in die trans-Verbindung erfolgt, wie sie durch die höheren Temperaturen und das polare Medium bei der versuchten Darstellung der cis-Isomere durch Addition an Phenylacetylen beobachtet wurde.

Obwohl die Werte in gleicher Größenordnung liegen, ist doch bei N-Styryl-piperidon-(2) vergleichsweise eine deutlich geringere Ausbeute zu finden.
Bei einer rein statistischen Verteilung müßten sich je 50 % an cis- und trans-Olefinen bilden. Nach GOULD[10] ist nun die Geometrie des Übergangszustandes bei der E1-Reaktion der des Olefins sehr ähnlich. Demnach sind die Abstoßungskräfte in dem zum cis-Enlactam führenden Übergangszustand A bei dem Piperidon-Derivat etwas stärker ausgebildet als bei den Pyrrolidon- und ε-Caprolactam-Verbindungen. In Übereinstimmung

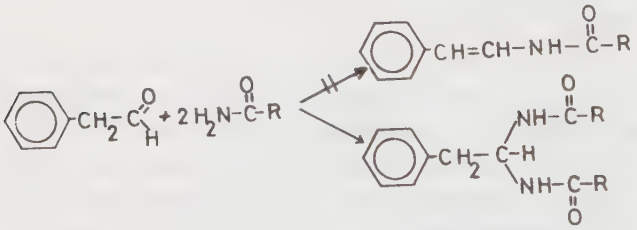
---

10) E.S. GOULD, Mechanismus und Struktur in der organischen Chemie, Verlag Chemie, Weinheim 1964, S.568.

dazu steht noch die geringere Stabilität des cis-N-Styryl-piperidons-(2) bei der Darstellung, die sich in einer ausgeprägten Tendenz zur cis-trans-Umlagerung äußert.

b) Amidale

Die Enamide bzw. Enlactame werden sowohl beim Umsatz stöchiometrischer Mengen Aldehyd und sekundärem Amid gewonnen als auch bei Überschuß letzterer Komponente, d.h. es kommt nicht zur Entstehung von Amidalen. Beim Einsatz von primären Amiden dagegen erhält man sehr leicht und in günstiger Ausbeute aus 1 Mol Aldehyd und 2 Mol primärem Amid die entsprechenden Amidale.

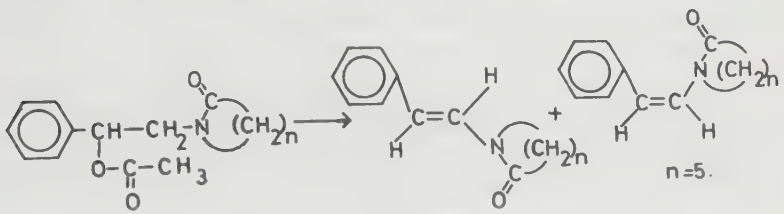


Dabei erwies es sich bei den aliphatischen Amiden als wenig praktisch, mit dem Wasserabscheider zu arbeiten, da es sehr rasch zur Kristallbildung und damit zum Stoßen der Suspension zur teilweisen Zersetzung durch Überhitzung der Substanz kam. Bessere Resultate wurden erzielt durch Zutropfen einer benzolischen Lösung von Phenylacetaldehyd zu einer heißen Lösung des primären Amids und der p-Toluolsulfonsäure in Benzol unter starkem Rühren.

c) Cis-Isomere der Enlactame und Enamide

Von den cis-N-Styryl-lactamen sind bis jetzt mit Sicherheit nur zwei beschrieben, nämlich cis-N-Styryl-ω-önantholactam (I) und cis-N-Styryl-ε-caprolactam (II), die von ZIEGENBEIN und FRANKE[2] aus Phenylacetylen und den betreffenden Lactamen in einer Additionsreaktion hergestellt wurden. Die Anwendung der Methode auf die entsprechende Pyrrolidon-(2)-Verbindung durch diese Arbeitsgruppe führte jedoch ausschließlich zu dem trans-Olefin. Ebenso konnte MÖHRLE[4] bei der Umsetzung von Phenylacetylen mit Piperidon-(2) nur die trans-Verbindung isolieren.

Wegen dieser Ergebnisse trat nicht nur die Frage nach dem Mechanismus der Addition auf, sondern es mußte auch geklärt werden, ob diese unbekannten Verbindungen bei Raumtemperatur überhaupt stabil sind. Hier gaben uns jedoch Pyrolyse-Reaktionen, die parallel zu diesen Versuchen durchgeführt wurden, die entsprechende Information.

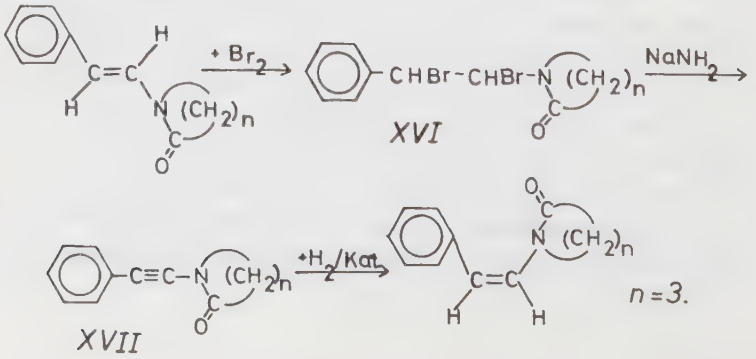


Bei der pyrolytischen Zersetzung von N-(2-Acetoxy-2-phenyl-äthyl)- -caprolactam hatten sich 13 % cis-N-Styryl- -caprolactam, berechnet auf den Gesamtolefingehalt, gebildet. Dies war durch gaschromatographische Untersuchungen und Mischspritzen mit dem nach ZIEGENBEIN und FRANKE[2] dargestellten cis-Isomer eindeutig bewiesen worden. Damit spielt offensichtlich für eine cis-trans-Isomerisierung nicht so sehr die Höhe der Temperatur als vielmehr der Zeitfaktor eine erhebliche Rolle, denn durch mehrstündiges Erhitzen auf ca. 200° kann die cis-Form quantitativ zur trans-Verbindung umgelagert werden.

Nun wurde das Pyrolyseprodukt des entsprechenden Pyrrolidon-Derivates gaschromatographisch untersucht, wobei die Ähnlichkeit der beiden Chromatogramme auffiel. Von den beiden peaks wurde der größere, der eine längere Retentionszeit aufwies, als trans-N-Styryl-pyrrolidon-(2) identifiziert. Bei der anschließenden präparativen Gaschromatographie, die wegen der schwachen Belegung der analytischen Säule mit sehr geringen Substanzmengen durchgeführt werden mußte, wurden ca. 20 mg der dem anderen peak entsprechenden Substanz gewonnen. Dieser Verbindung konnte auf Grund ihres NMR-Spektrums die cis-Konfiguration zugeordnet werden.

Jetzt ließ sich auch die Frage nach der Stabilität dieses Olefins beantworten. Denn die gaschromatographische Untersuchung des gleichen Pyrolyseproduktes, das zwölf Monate bei Raumtemperatur aufbewahrt worden war, ergab praktisch den gleichen Gehalt an cis-Enlactam wie das Pyrolysat, das sofort analysiert worden war.
Die gaschromatographische Gewinnung der cis-Olefine aus den Pyrolysaten unter Verwendung von präparativen Säulen erwies sich als nicht günstig. Das tailing, das bei analytischen Proben nicht störte, verhinderte bei größeren Säulen eine entsprechende Erhöhung der Aufgabemenge oder führte zu unreinen Produkten. Die geringen Substanzmengen erlaubten überdies keine gründliche Charakterisierung der cis-Olefine.

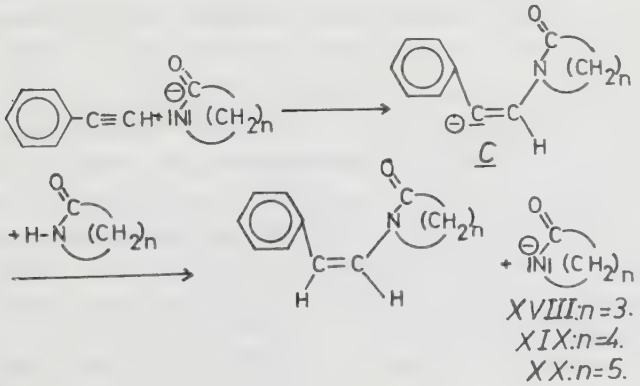
Wir suchten daher nach einer stereospezifischen Synthese, um eine Trennung der Enlactame zu umgehen. Folgender Weg war geplant:



Trans-N-Styryl-pyrrolidon-(2), das durch Amidierung von Phenylacetaldehyd leicht und in größeren Mengen erhalten werden konnte, wurde in Schwefelkohlenstoff gelöst und mit Brom in die Dibromverbindung XVI übergeführt. Dieses kristalline Zwischenprodukt wurde bei -40° in flüssigem Ammoniak mit Natriumamid einer Dehydrohalogenierung unterworfen. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung des entstandenen Produktes ergab allerdings, daß sich mehrere Verbindungen gebildet hatten. Da zusätzlich harzartige Stoffe entstanden waren und die vermutete Acetylenverbindung nicht rein isoliert werden konnte, schien eine Weiterverarbeitung nicht lohnend. Das Alkinderivat XVII sollte nämlich stereospezifisch in Gegenwart eines LINDLAR-Katalysators zum cis-Isomer hydriert werden. Da diese Reaktion bei Raumtemperatur stattfindet, wäre mit Sicherheit keine Umlagerung zur trans-Verbindung eingetreten. Der Einsatz eines Gemisches zur Hydrierung hätte aber diesen Vorteil hinfällig gemacht.

Die Möglichkeit, durch UV-Bestrahlung der trans-Enlactame eine partielle cis-trans-Isomerisierung durchzuführen, hatte wieder das Trennproblem der Isomere zur Folge.

Es wurde daher versucht, die Lactame und Phenylacetylen unter schonenden, kontrollierten Bedingungen umzusetzen. Unter der Annahme einer trans-Anlagerung ist der Mechanismus der Reaktion wie folgt zu formulieren:



XVIII: n = 3.
XIX: n = 4.
XX: n = 5.

Es handelt sich um eine nucleophile trans-Addition[11)12)]. Im Übergangszustand versuchen das Anion des Lactams und das freie Elektronenpaar am olefinischen C-Atom, sich so weit wie möglich voneinander zu entfernen. Das Proton, das sich an die Verbindung C addiert, tritt daher in trans-Stellung zur Lactamgruppe ein. Es spaltet sich von einem Lactam-Molekül ab, welches hierbei wiederum in ein Anion übergeht und sich so an Phenylacetylen addieren kann. Es genügt daher, durch Basenkatalyse nur einen Teil der Lactam-Moleküle in die anionische Form überzuführen.

Unter der Voraussetzung, daß dieser Mechanismus strenge Gültigkeit besitzt, sind also die trans-Isomere sekundäre Umlagerungsprodukte, die sich während der Reaktion bzw. bei der Aufarbeitung bilden.

Es mußten also Bedingungen gefunden werden, bei denen die Addition schon in einem relativ günstigen Ausmaß stattfindet, während die cis-trans-Umlagerung noch möglichst wenig in Erscheinung tritt. Dabei war das Auffinden einer dünnschichtchromatographischen Kontrollmethode zur laufenden Überwachung der Reaktion von entscheidender Bedeutung.

Während bei der Darstellung der trans-Isomere schematisch gearbeitet werden konnte, mußten hier die Bedingungen der unterschiedlichen Nucleophilität der Lactam-Anionen und der stark differierenden Tendenz der Olefine zur cis-trans-Umlagerung angepaßt werden. Hieraus ergeben sich wichtige Schlüsse auf den Bau und die Stabilität der Isomere, weshalb die Synthesen einzeln aufgeführt sind.

Cis-N-Styryl-pyrrolidon-(2)

Nach der Ausarbeitung einer dünnschichtchromatographischen Methode zur Isomerentrennung wurde für die Additionsreaktion eine Reihe von Vorversuchen mit Xylol und Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel durchgeführt.

---

11) S.I.MILLER, J.Amer.chem.Soc. 78, 6091 (1956).

12) W.E.TRUCE, J.A.SIMMS und M.M. BOUDAKIAN, J.Amer.chem.Soc. 78, 695 (1956).

Daraus wurden folgende optimale Bedingungen ermittelt:

Pyrrolidon-(2) wurde in Dimethylsulfoxid mit Natriumhydrid teilweise zum Natriumsalz umgesetzt. Nach der Zugabe von Phenylacetylen wurde die Reaktion bei einer Badtemperatur von 70° ständig mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie überwacht. Schon nach kurzer Zeit konnte das Entstehen des cis-Isomers festgestellt werden; die ersten Spuren des trans-Olefins traten nach 3 Std. 40 Min. auf. Nach 4 Std. 20 Min. wurde die Reaktion abgebrochen.

Um eine weitere Umlagerung bei der anschließenden Destillation zu verhindern bzw. möglichst gering zu halten, wurde das in Methylenchlorid gelöste Reaktionsprodukt wiederholt mit Wasser ausgeschüttelt. So wurde der größte Teil des Pyrrolidon-(2) und des stark polaren Dimethylsulfoxid entfernt, zum andern wurde die Lösung neutral gewaschen. Die nach der Destillation und dem Umkristallisieren erhaltenen, farblosen Kristalle hatten einen Schmp. von 71 - 72°. Die Ausbeute betrug 13 % d.Th.

Nach dem Schmp. von 61 - 62° zu urteilen, könnte das REPPE'sche Produkt[3], das "schwach gelbe Kristalle" darstellen sollte, ein unreines cis-Isomer gewesen sein. Indessen sind die angegebenen Darstellungsbedingungen, achtstündiges Erhitzen von Phenylacetylen, Pyrrolidon-(2) und Pyrrolidon-Kalium im Bombenrohr auf 170°, sicherlich falsch; denn sonst wäre ZIEGENBEIN und FRANKE[2] die Nacharbeitung der Vorschrift gelungen.

Cis-N-Styryl-piperidon-(2)

Diese Synthese verlief nicht mehr so günstig, da hier eine stärkere cis-trans-Umlagerung auftrat. Obwohl die Badtemperatur mit 60° niedriger gehalten wurde, hatten sich nach 2 Std. schon ca. 5 % des trans-Isomers gebildet. Diese Mengenangaben sind halbquantitative Schätzungen anhand der Dünnschichtchromatogramme und beziehen sich auf den Gehalt an Olefin.

Nach 2 Std. 20 Min. wurde die Reaktion abgebrochen, denn

der Anteil an trans-Isomer lag bei ca. 10 %. Die Ausbeute betrug nach zwei Destillationen 4,4 % d.Th.

Cis-N-Styryl-ε-caprolactam

Bei einer Badtemperatur von 70° konnten schon nach 45 Min. ca. 5 % trans-Verbindung nachgewiesen werden. Um aber eine günstige Ausbeute zu bekommen, wurde die Reaktion erst nach 2 Std. 15 Min. abgebrochen. Es wurde nur einmal destilliert. Die Verbindung stimmte nach der Umkristallisation mit der von ZIEGENBEIN und FRANKE[2] beschriebenen Substanz überein. Die Ausbeute betrug 21 % d.Th. Da hier die Addition, wie die hohe Ausbeute zeigt, schneller verlief, konnte auch dementsprechend früher das trans-Isomer festgestellt werden.

Cis-N-Styryl-morpholinon-(2)

Wegen des langsamen Reaktionsverlaufs bei 70°, wurde die Badtemperatur nach 3 Std. auf 82 - 85° erhöht und die Reaktion nach 4 Std. abgebrochen. Schon bei 70° wurde eine ausgeprägte cis-trans-Umlagerung beobachtet. Bei der Beendigung der Synthese bestand das Olefingemisch ca. 60 % aus dem cis-Isomer. Die Gesamtausbeute betrug 11 % d.Th.

Cis-N-Methyl-N-styryl-acetamid

Diese Verbindung wies die geringste Stabilität auf. Bei einer Badtemperatur von 70° lagen nach 2 Std. 25 Min. ca. 70 % des Olefins in der trans-Konfiguration vor. Erst nach viermaligem Destillieren, einer Reinigung im Sublimator und anschließendem Umkristallisieren aus Äther war die Verbindung rein. Die Ausbeute betrug 1,4 % d.Th.

Cis-N-Styryl-acetanilid

Im Vergleich zu den anderen cis-Isomeren zeigte diese Verbindung ein außergewöhnliches Verhalten. Bei den üblichen Temperaturen fand keine nachweisbare Addition statt. Erst bei 110° führte die Reaktion zu einer guten Ausbeute. Bei diesem Vorversuch, der 12 Std. unter stetiger Steigerung der Temperatur lief, trat dann auch der charakteristische Geruch nach Isonitril auf.

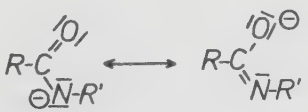
Das Überraschende an dem Verhalten dieses cis-Isomers war die geringe Tendenz zur cis-trans-Umlagerung. Die Reaktion wurde 6 Std. 15 Min. bei 110° durchgeführt, wobei schon allein die hohe Temperatur bei den anderen Isomeren eine sehr rasche Umlagerung bewirkt hätte. Erst in dem Destillationsrückstand und in der Mutterlauge nach dem ersten Umkristallisieren konnte das trans-Olefin deutlich nachgewiesen werden.

Die Ausbeute von 13 % d.Th. gibt kein genaues Bild von dem Umfang der Addition, da eine größere Menge des cis-Isomers noch in der 1. Fraktion der Destillation neben dem Acetanilid enthalten war, das wegen seiner schlechten Wasserlöslichkeit nicht durch Ausschütteln entfernt werden konnte.

Ungewöhnlich war auch der hohe Schmp. des cis-Isomers von 89 - 89,5° im Vergleich zu 93,5 - 95° bei dem trans-Olefin. Bei der Dünnschichtchromatographie mußte die Laufstrecke von den üblichen 10 cm auf 17 cm erhöht werden, um eine gute Trennung zu bekommen.

Die Nucleophilität der Lactam- und Säureamid-anionen

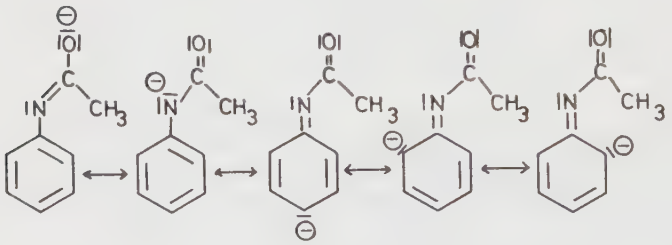
Die Überführung der Lactame und Säureamide in ihr Anion ist relativ leicht durchzuführen. Wie aus den folgenden Grenzformeln zu entnehmen ist, kann es sich durch Ladungsdelokalisation stabilisieren:



Bei der Addition an Phenylacetylen zeigten Pyrrolidon-(2), Piperidon-(2), ε-Caprolactam und N-Methyl-acetamid ein ziemlich gleichartiges Verhalten. Bei Acetanilid und Morpholinon-(2) mußte jedoch die Reaktionstemperatur erhöht werden, um diese Reaktion in einer ähnlichen Zeit durchzuführen.

Diese unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeit bei gleicher Temperatur läßt sich auf Unterschiede in der Nucleophilität zurückführen.

Die obigen Grenzformeln zeigen, daß schon durch die Struktur der Lactam- bzw. Säureamid-anionen allein die Ladungsdichte am Stickstoff herabgesetzt wird. Eine weitere Verminderung der Elektronendichte wird nun sicherlich beim Acetanilid-anion aus den gleichen Gründen hervorgerufen, aus denen bei aromatischen Aminen die Basizität herabgesetzt wird.



Die Basizität des Anilins z.B. ist gegenüber der aliphatischer Amine um mehrere Zehnerpotenzen vermindert. Dies resultiert aus der Mesomerie des freien Elektronenpaars am Stickstoff mit dem π-Elektronensystem des Benzolrings und der verminderten Tendenz zur Protonenaddition an das freie Elektronenpaar, die zur Aufhebung der Mesomeriestabilisierung führen würde.
Aus den Verbrennungswärmen[13] folgt nun aber, daß die Mesomerieenergie des Anilins nur um etwa 4 - 5 kcal/Mol größer ist als die des Benzols. Offenbar ist also die Basizitätsverminderung nur etwa zur Hälfte in dem mesomeren Substituenteneffekt begründet, während die andere Hälfte durch den induktiven Effekt der sp^2-hybridisierten C-Atome des Phenylrings verursacht wird.

---

13) H.A.STAAB, Einführung in die theoretische organische Chemie, 4. Auflage, Verlag Chemie, Weinheim 1966,S.635

Mit dem induktiven Effekt läßt sich auch eine verminderte Nucleophilität des Morpholinon-(2) im Vergleich zu der des Piperidon-(2) erklären. Denn, wie das Beispiel des Benzylamins zeigt, wirkt sich der induktive Effekt des Phenylrestes trotz der dazwischengeschalteten Methylengruppe noch deutlich aus. Die Basizitätskonstante des Benzylamins ist daher noch um etwa eine Zehnerpotenz kleiner als die von gesättigten primären Aminen.

Stereochemie der Enlactame und Enamide

Bei der Darstellung der cis-Isomere der Enlactame und Enamide zeigte sich eine mehr oder weniger starke Tendenz zur cis-trans-Umlagerung. Da bei unseren gleichartigen Verbindungen derselbe Mechanismus für die Isomerisierung angenommen werden darf, wurde die unterschiedliche Stabilität mit Hilfe der UV-Absorptionsspektren, der Beobachtung ihres Verhaltens bei der Darstellung und anhand von STUART-BRIEGLEB-Kalotten-Modellen untersucht.

Entscheidend für die Isomerisierung ist die gegenseitige Beeinflussung der beiden raumfüllenden Substituenten; denn allein durch die Elektronenstruktur der π-Bindungen sind die beiden um 180° verdrehten Rotationslagen einer Doppelbindung einander völlig gleichwertig[13]. Bei ungleicher Substitution der Doppelbindungsatome ist jedoch normalerweise dasjenige Isomer, bei dem die Substituenten mit der größten Polarität und Raumerfüllung in trans-Stellung zueinander angeordnet sind, am stabilsten. Durch eine hinreichend starke Abstoßungswechselwirkung zwischen nicht unmittelbar miteinander verbundenen Atomen kann die ebene Anordnung des Doppelbindungssystems sogar energetisch unmöglich werden.

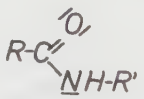
---

13) H.A.STAAB, Einführung in die theoretische organische Chemie, 4. Auflage, Verlag Chemie, Weinheim 1966, S.553.

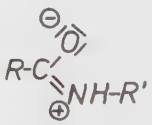
Dies läßt sich durch die UV-Absorptionsspektren nachweisen und an Kalotten-Modellen erklären. Bei unseren Enlactamen und Enamiden ist das unterschiedliche Verhalten vor allem in der Struktur der Lactamringe bzw. der Säureamidgruppe zu suchen.

Struktur der Lactamringe und der Säureamidgruppe

Nach den von COREY und Mitarbeitern[14] an kleineren Proteinbausteinen durchgeführten Röntgenstrukturanalysen ist bei allen Verbindungen der Säureamidgruppierung



der C-N-Abstand mit 1,32 Å sehr viel kleiner als bei einer normalen C-N-Einfachbindung (1,47 Å). Daraus wurde geschlossen, daß die C-N-Bindung der Amidgruppe durch die Beteiligung der polaren Grenzstrukturen



einen gewissen Doppelbindungscharakter erhält, der aus der Bindungsverkürzung auf ca. 40 % geschätzt wurde. Ähnlich wie bei einer echten Äthylen-Doppelbindung ist hierdurch eine Einebnung der Amidgruppe bedingt; denn bei einer Rotation um die C-N-Bindung würde die Mesomerie der π-Elektronen gestört, wodurch schon bei einer Verdrehung von 10° eine Instabilitätszunahme von 1 kcal/Mol verursacht würde.

---

14) R.B.COREY und J.DONOHUE, J.Amer.chem.Soc. 72,2899 (1950). R.B.COREY, Fortsch.Chem.organ.Naturst. 8, 310 (1951).

Die Stereochemie der hier bearbeiteten Heterocyclen zeigt auf Grund der geringen Unterschiede der interatomaren Abstände und der Bindungswinkel eine große Ähnlichkeit mit derjenigen von Alicyclen[15)16)]. Der partielle Doppelbindungscharakter der C-N-Bindung der Lactame führt nun dazu, daß diese Ringe nur in der cis-Konfiguration vorliegen können, da erst bei Cycloocten eine trans-Anordnung möglich ist. An den gesättigten Kohlenstoffatomen führt die PITZER-Spannung zu einem gewinkelten Bau, um eine ekliptische Stellung der Wasserstoffatome möglichst zu vermeiden.

Pyrrolidon-(2) liegt sicherlich in einer dem Cyclopenten sehr ähnlichen, fast planaren Form vor.
Piperidon-(2) könnte wegen seiner Ähnlichkeit zu Cyclohexen in einer "Halbsessel"- und einer "Halbwannen"-Form vorliegen. Nach MATHIESON[17)] ist jedoch nur die letztere vorhanden.
ε-Caprolactam besitzt eine ähnliche Struktur wie Piperidon-(2), auf Grund seiner Ringgröße bleibt ihm jedoch noch eine gewisse Elastizität.

UV-Absorptionsspektren und Kalotten-Modelle

Bei der Betrachtung der UV-Absorptionsspektren der Enamide und Enlactame fällt die große Ähnlichkeit zu den Spektren von cis- und trans-Stilben auf[18)], denn hier zeigen sich bei den cis- und trans-Isomeren starke Unterschiede in der Wellenlänge und in der Intensität der Absorptionsbanden.

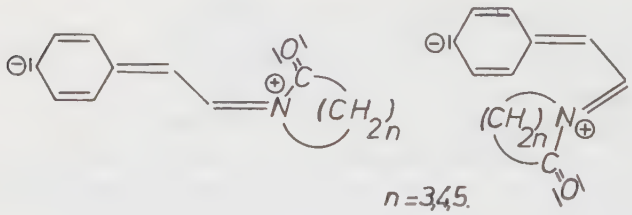
---

15) E.L.ELIEL, Stereochemistry of Carbon Compounds, Mc Graw-Hill Book company, New York 1962, S. 246.
16) M.HANACK, Conformation Theory, Academic Press, New York and London 1965.
17) A. McL. MATHIESON, Tetrahedron Letters (London) 2, 81 (1963).
18) HOUBEN-WEYL, Methoden der Organischen Chemie, 3/2, 4. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart 1955 (S. 719 ff.).

Dies beruht auf einer Beeinträchtigung der Mesomerie zwischen den konjugierten Chromophoren. Die Substituenten verhindern durch ihre räumliche Ausdehnung eine coplanare Lage mehr oder weniger, indem sie einen Teil der Molekel aus der gemeinsamen Ebene herausdrängen.

Es hat sich gezeigt, daß geringe räumliche Störungen, besonders das Überlappen von Wasserstoff-Atomen, sich im Spektrum noch nicht auswirken. Denn einmal unterbinden kleine Verdrehungen die Mesomerie nur wenig und zum andern kann die Molekel bei geringen Valenzwinkeldeformationen doch noch die ebene Lage behalten. Außerdem ist ein geringes Durchdringen zweier Wirkungssphären noch ohne großen Energieaufwand möglich. Mit Sicherheit kann man aber Störungen voraussagen, wenn bereits die den covalenten Radien entsprechenden wesentlich kleineren Sphären die Coplanarität unmöglich machen.

Die längstwellige Bande im Ultraviolett der cis- und trans-Isomere entspricht sicherlich einem Übergang, an dem polare Grenzstrukturen maßgeblich beteiligt sind[19]: z.B.



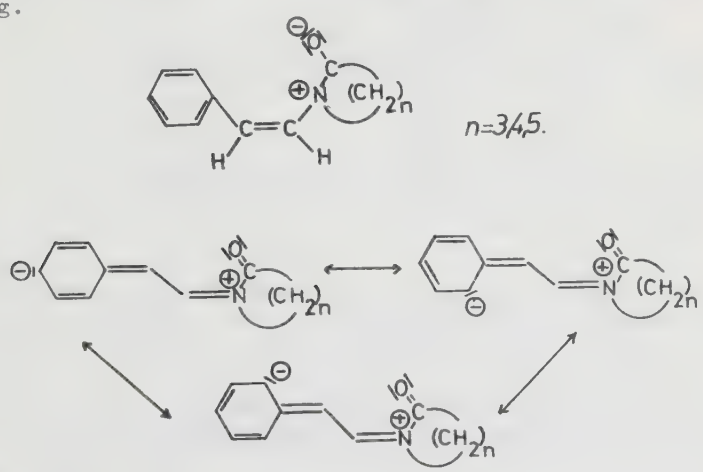
Die Mesomerie und die damit verbundene bathochrome Verschiebung kommt dadurch zustande, daß polare Strukturen am angeregten Zustand merklich anteilig werden und dadurch seine Energie vermindern. Ist ein Einstellen der coplanaren Lage aus sterischen Gründen verhindert, so treten in den Doppelbindungen der polaren Strukturen

19) T. FÖRSTER, Z.El.Ch. 45, 548 (1939).

Spannungen auf, die deren Energieniveau erhöhen und damit die durch die Konjugation der Chromophore verursachte bathochrome Verschiebung zum Teil wieder rückgängig machen. Die sterische Hinderung bewirkt also eine hypsochrome Verschiebung der Absorptionsbanden, im Grenzfall völlige Entkopplung bis zu der Lage der Banden der isolierten Molekelteile. Z.B. zeigen α-Methyl-trans-stilben und α,ß-Dimethyl-trans-stilben eine hypsochrome Verschiebung in Richtung zum Styrol, das α-Methyl-styrol in Richtung zum Toluol.

ZIEGENBEIN und FRANKE[2] untersuchten cis- und trans-N-Styryl-ε-caprolactam und trans-N-Styryl-pyrrolidon-(2) mit Hilfe der IR-Spektren und stellten auf Grund der Lage der CO-Schwingung folgendes fest:

Die genaue Lage dieser Bande wird durch zwei Effekte bestimmt; einerseits durch die Amid-Mesomerie, andererseits durch die Mesomerie des freien Elektronenpaars am Stickstoff mit der C=C-Bindung und über diese mit dem Phenylring.



Der zweitgenannte Faktor hängt deutlich davon ab, ob die C=C-Bindung in trans- oder cis-Stellung substituiert ist: Bei trans-Stellung ist die N-C=C-Mesomerie voll ausgebildet und zwar auf Kosten der Mesomerie zwischen N und C=O.

Bei den cis-Isomeren ist jedoch die N-C=C-Mesomerie etwas schwächer ausgebildet, während dementsprechend die N-C=O-Mesomerie zunimmt.

Dies stimmt mit unseren Ergebnissen aus der Untersuchung der UV-Absorptionsspektren überein. Die Lage der Maxima ist bei den trans-Isomeren annähernd gleich.

Die geringe hypsochrome Verschiebung bei trans-N-Methyl-N-styryl-acetamid läßt sich auf die beiden Methylgruppen zurückführen, die eine gewisse sterische Hinderung bei der Einnahme der coplanaren Lage der Chromophore verursachen. Ebenso beruht die etwas stärkere bathochrome Verschiebung bei trans-N-Styryl-ε-caprolactam auf der Elastizität des Siebenringes.

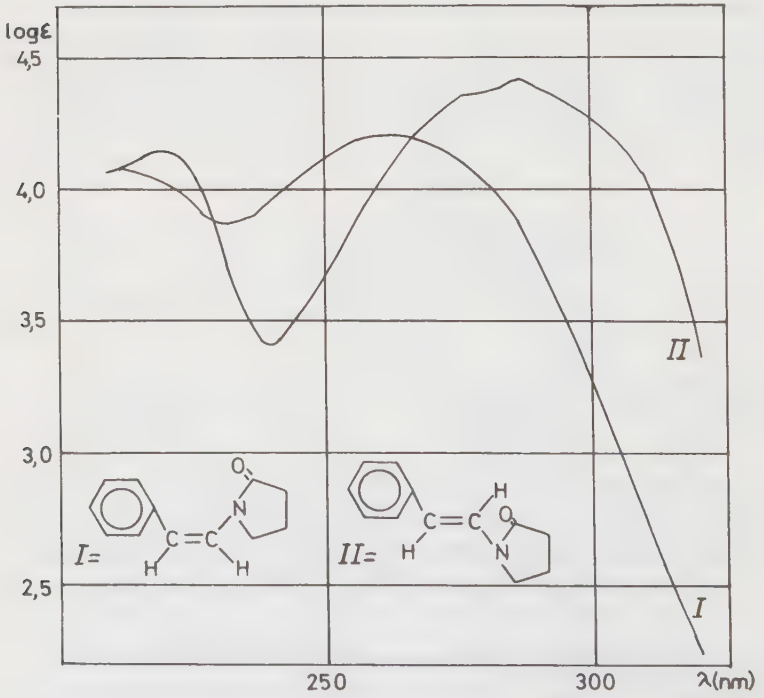


Abb. I. UV-Spektrum von cis- und trans-N-Styryl-pyrrolidon-(2)

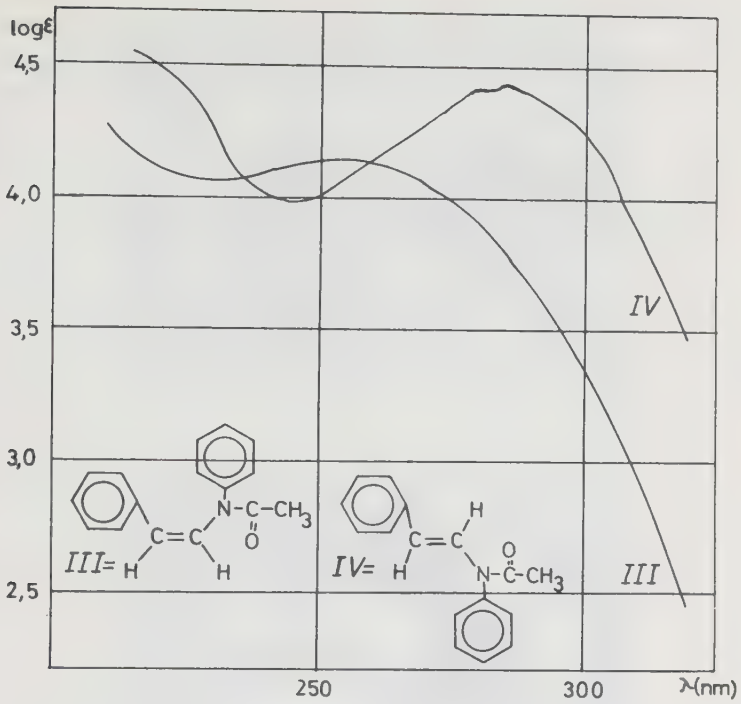


Abb. II. UV-Spektrum von cis- und trans-N-Styryl-acetanilid.

Die Maxima der cis-Isomere liegen in dem Bereich von 254 - 266,5 nm. Bei allen Molekeln der Kalotten-Modelle ist die coplanare Einstellung des Benzolringes zur olefinischen Doppelbindung durch die Stickstoff-Kalotte verhindert. Auch hier stimmen UV-Absorptionsspektren und Modelle gut überein[20].

Bei cis-N-Styryl-pyrrolidon-(2) (Maximum: 262,5 nm) ist die sterische Hinderung zwischen dem Lactam- und dem Benzolring relativ gering. Sie verstärkt sich jedoch bei cis-N-Styryl-piperidon-(2) (Maximum: 259 nm) und bei cis-N-Styryl-morpholinon-(2) (Maximum: 258,5 nm).

20) G.BRIEGLEB, Angew.Chem. 62, 262 (1950).

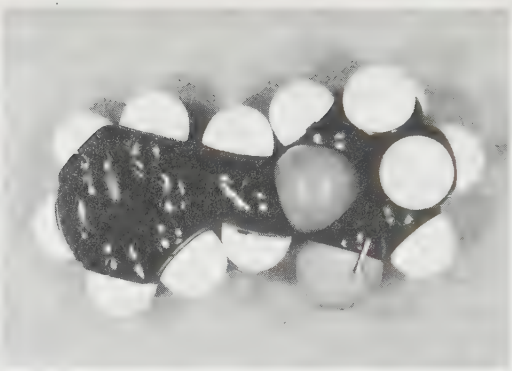


Abb. III. Trans-N-Styryl-piperidon-(2).

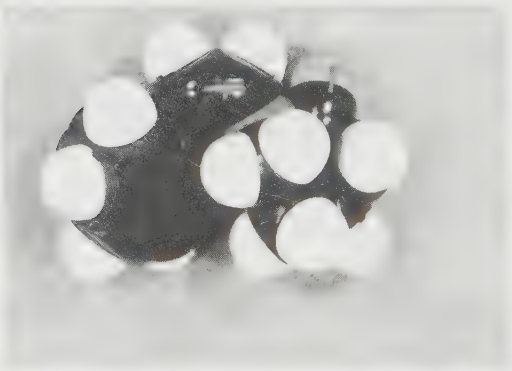


Abb.IV. Cis-N-Styryl-piperidon-(2).

Bei cis-N-Styryl-ε-caprolactam (Maximum: 266,5 nm) zeigt sich eine Herabsetzung der sterischen Hinderung, die mit einer gewissen Elastizität des siebengliedrigen Lactamrings zu begründen ist. Cis-N-Styryl-N-methylacetamid (Maximum:259,5 nm) weist wieder eine stärkere sterische Hinderung durch die Methylgruppen auf, in der sicher auch die Ursache für die starke Tendenz zur cis-trans-Umlagerung zu suchen ist.
Bei cis-N-Styryl-acetanilid (Maximum: 254 nm) ist die Störung der N-C=C-Mesomerie am ausgeprägtesten. Wahrscheinlich

nimmt hier die Acetanilid-Gruppe eine möglichst planare Lage ein zu Gunsten ihrer eigenen Mesomerie.
Bei trans-N-Styryl-acetanilid ist die N-C=C-Mesomerie wieder voll ausgebildet. Das Modell zeigt hier, daß eine Einbeziehung des Benzolrings der Acetanilid-Gruppe in die Mesomerie durch eine planare Einstellung praktisch nicht möglich ist, da er bei der üblichen Anordnung des chromophoren Systems stark aus der Ebene der π-Elektronen gedrängt ist, was durch die Übereinstimmung mit dem UV-Absorptionsspektrum bewiesen werden kann.

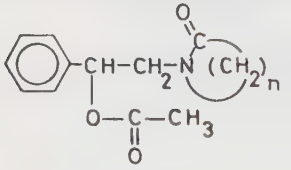
Mit diesen UV-Absorptionsspektren und den Modellen stimmt auch das Verhalten der cis-Isomere bei der Darstellung, d.h. ihre unterschiedliche Tendenz zur cis-trans-Umlagerung, überein.

PYROLYTISCHE CIS-ELIMINIERUNGEN

Es gibt zahlreiche Verbindungen, bei deren Pyrolyse eine Eliminierung eintritt. Bei wenigstens drei Typen verläuft diese Reaktion jedoch sehr wahrscheinlich monomolekular über cyclische Übergangszustände:

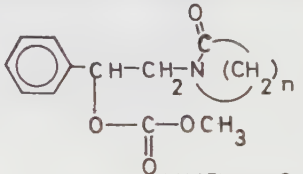
1.) Carbonsäureester
2.) Xanthogensäureester (auch Trithiocarbonsäureester)
3.) Aminoxide

Unsere Untersuchungen erstreckten sich auf folgende Verbindungen:



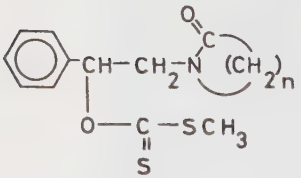
XXI: n=3.
XXII: n=4.
XXIII: n=5.

ACETATE

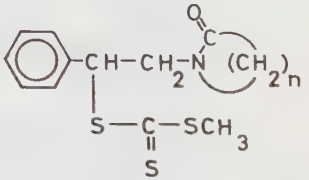


XXIV: n=3.
XXV: n=4.
XXVI: n=5.

METHYLCARBONATE

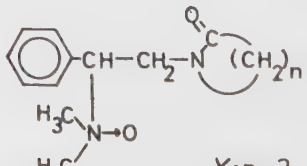


VII: n=3.
VIII: n=4.



IX: n=5.

XANTHOGENSÄUREESTER TRITHIOCARBONAT

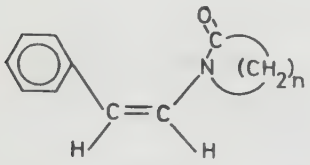


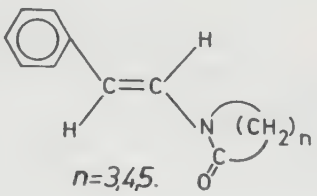
X: n=3.
XI: n=4.
XII: n=5.

AMINOXIDE

Prinzipiell gehorcht die Zersetzung bei hohen Temperaturen einer Geschwindigkeitsbeziehung 1. Ordnung und zeigt negative Aktivierungsentropien, d.h. die Bewegungsfreiheit ist im Übergangszustand stärker gehindert als in den Ausgangskomponenten. Dies erlaubt aber den Schluß, daß sich während des Aktivierungsprozesses ein Ring ausbildet. Zusätzlich stützt auch der stereochemische Verlauf der Reaktion die Annahme eines cyclischen Übergangszustandes.

Im Gegensatz zu Eliminierungen in polaren Lösungsmitteln sind diese Pyrolysen cis-Eliminierungen, die bei den hier untersuchten Substanzen zu je zwei Isomeren führen:



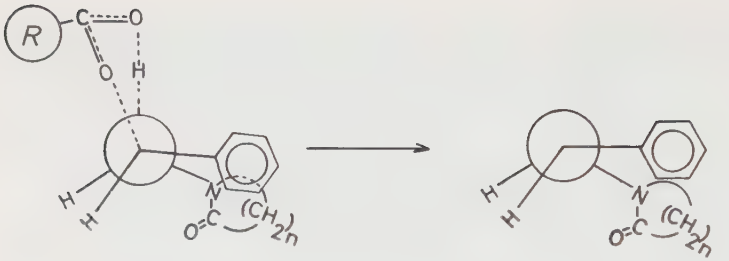


Dabei sind für die Bildung der einzelnen Eliminierungsprodukte nach DE PUY und W.KING[21] vier Faktoren verantwortlich:

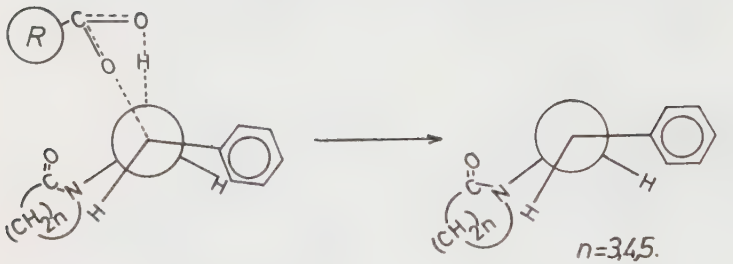
1.) Der statistische Effekt
2.) Der sterische Effekt
3.) Der thermodynamische Effekt
4.) Die relative Acidität der Wasserstoffatome.

Der statistische Effekt betrifft die Zahl der für die Eliminierung zur Verfügung stehenden Wasserstoffatome. Bei unseren Verbindungen kann jeweils nur ein Wasserstoffatom der Methylengruppe abgespalten werden. Wie sich an Kalotten-Modellen und durch NEWMAN-Projektionen zeigen läßt, führt dies in einem Fall zum cis-Olefin, (D), aus der anderen Konstellation zu dem trans-Isomer, (E).

21) C.H. DE PUY und R.W.KING, Chem.Reviews 60, 431 (1960).



D



E

Bei einer rein statistischen Verteilung müßten also jeweils zur Hälfte cis- und trans-Isomere erhalten werden. Dies ist im allgemeinen nicht der Fall, weil sterische Effekte hinzukommen, die in unseren Verbindungen in Form von gauche-Wechselwirkungen auftreten. Diese zeigen sich deutlich in dem zum cis-Olefin führenden Übergangszustand (D) zwischen dem Lactam- und dem Benzolring. Die NEWMAN-Projektion E wiederum besitzt eine der anti-Form entsprechende Konformation, wobei es je nach der Größe des Restes R zu einer verschieden starken Wechselwirkung und damit zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Abstoßung des Lactamrings und des Restes R kommt.

Der thermodynamische Effekt betrifft die unterschiedliche Stabilität der bei der Pyrolyse entstehenden Olefine,

die Einzelheiten werden bei den betreffenden cis-trans-Isomeren diskutiert.

Eine relative Acidität, die grundsätzlich von Bedeutung sein kann, ist hier in Bezug auf die Methylen-Wasserstoffe zu vernachlässigen, wohl aber ist die Aktivierung der Methylengruppe durch den Lactamring sicher für den leichten Zerfall der Aminoxide verantwortlich.

Analytik der Pyrolysenprodukte

Der Gesamtolefingehalt im Pyrolysat ließ sich durch eine Titration nach KAUFMANN[22] feststellen. Wegen der Konjugation des Benzolrings zur olefinischen Doppelbindung verlief die Addition rasch und vollständig, was durch die Titration von reinen N-Styryl-lactamen gezeigt wurde. Hierbei konnte auch die hohe Genauigkeit dieser Methode bewiesen werden.

Die quantitative Bestimmung der in den Pyrolysaten enthaltenen Isomerenpaare war mit Hilfe von Kernresonanzspektren möglich. Wegen der vielen Nebenprodukte war diese Methode jedoch nicht genügend genau. Sie wurde aber zur Strukturbestimmung der Olefine neben den IR- und den UV-Absorptionsspektren verwendet. Eine genaue Analyse der Pyrolysate ließ sich mit der Gaschromatographie durchführen. Wegen der hohen Siedepunkte der Olefine war es schwierig, eine geeignete Säule zu finden. Eine gute Trennung konnte mit Silicongummi-Säulen erreicht werden. Allerdings ließ sich hier das Auftreten eines tailings nicht vermeiden, obwohl die Bedingungen weitgehend variiert wurden. Wegen der großen Unterschiede in den Retentionszeiten machte sich aber diese Schwanzbildung in der Auswertung nachteilig bemerkbar.

Die Dünnschichtchromatographie wurde zur qualitativen Untersuchung der Pyrolysate verwendet; sie erlaubte auch eine halbquantitative Bestimmung der cis-trans-Olefine. Besonders

---

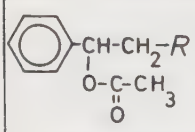
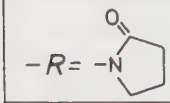
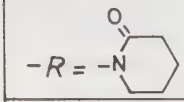
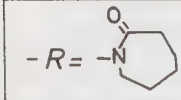
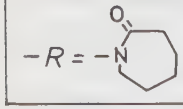
22) Monographie-Entwürfe für ein DAB 7, 3. Veröffentlichung, Editio Cantor, Deutscher Apotheker-Verlag, Govi-Verlag, Pharmazeutischer Verlag, Juli 1963, S.7.

gut konnten hiermit die Nebenprodukte ermittelt werden, die sich außer den Olefinen bei den meisten Pyrolysen noch gebildet hatten.

Pyrolyse der Acetate und Methylcarbonate

a) Acetate

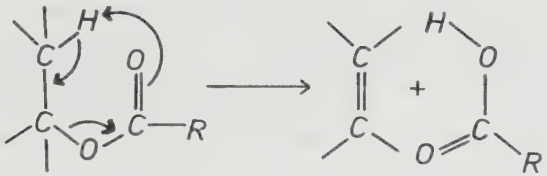
Bei der pyrolytischen Zersetzung der Acetate wurden folgende Ergebnisse erhalten:

	Zersetzungs-temperatur	Olefin-gehalt	% cis-Isomer im Olefinanteil
	500°	92 %	14 %
	500°	91 %	13 %
	500°	87 %	12 %
	400°	66 %	13 %

Obwohl für eine vollständige Reaktion hohe Temperaturen notwendig waren, verliefen diese Pyrolysen am besten. Dies zeigte sich schon darin, daß die Pyrolysenprodukte lediglich gelb waren und sich beim Auswaschen der Pyrolysenapparatur mit Chloroform durch einen geringen Anteil an verkohlten Produkten nur ins Bräunliche verfärbten. Die Pyrolysate wurden nach kurzer Zeit fest. Wie die Analysen ergaben, bildeten sich fast ausschließlich die Isomerenpaare in einer recht hohen Ausbeute.

Mechanismus der Esterpyrolyse

Die Esterpyrolyse verläuft hauptsächlich nach folgendem Mechanismus:



Dabei erfolgt die Spaltung der C-O-Bindung synchron mit der Lösung der C-H-Bindung, was heute allgemein als der Hauptweg der Reaktion anerkannt wird. Dieser Verlauf, der zuerst von HURD[23] auf Grund der Stereochemie der Reaktion vorgeschlagen wurde, erklärt einleuchtend den cis-Charakter, die Unimolekularität und die negative Aktivierungsentropie. Für primäre Ester und Ester ohne ß-Wasserstoffatome wurde auch ein Zerfall über Radikal-Ketten beobachtet[24], der eventuell auch unentdeckt in anderen Esterpyrolysen auftritt[21]. Durch die aktivierten Komplexe läßt sich zwar das Überwiegen der cis-Eliminierung, nicht aber das zusätzliche Auftreten der allerdings nur geringen trans-Eliminierung erklären.

Um die Auswirkung der stark temperaturabhängigen trans-Eliminierung bei unseren Acetaten zu untersuchen, wurde das Caprolactamderivat (XXIII) bei 500° und 400° zersetzt. Bei der Pyrolyse bei 400° blieben zwar 16 % der Ausgangssubstanz unzersetzt, jedoch lagen die geringen Unterschiede in der Zusammensetzung des Olefingemisches noch innerhalb der Fehlergrenze der Bestimmungsmethode. Eine trans-Eliminierung in größerem Ausmaß hätte sich in einer Abnahme des Gehaltes an cis-Isomeren zeigen müssen.

---

23) C.D.HURD und F.H.BLUNCK, J.Amer.chem.Soc. 60, 2419 (1938).
24) E.M.BILGER und H.HIBBERT, J.Amer.chem.Soc. 58, 823 (1936).

Im Gegensatz zu dem Synchronprozess der cis-Eliminierung wird bei der trans-Eliminierung die C-O-Bindung vor der C-H-Bindung gespalten, weshalb das reagierende System kurzzeitig als Ionen- oder, weniger wahrscheinlich, als Radikalpaar auftritt. Innerhalb dieses Zeitraumes kann sich durch Rotation des Moleküls ein ß-Wasserstoffatom, das ursprünglich trans-ständig war, dem Carboxylation oder -Radikal nähern und von diesem abgespalten werden. Wegen der starken gauche-Wechselwirkung zwischen dem Benzolring und der Lactamgruppe in dem zum cis-Isomer führenden Übergangszustand würde sich hier fast ausschließlich das trans-Isomer bilden. Dies läßt sich durch den Vergleich mit der säurekatalysierten Dehydratisierung der Halbamidale (S.10) beweisen.

Eine trans-Eliminierung, die zudem noch durch die sicherlich größere Aktivierungsenergie benachteiligt ist, tritt bei der Pyrolyse unserer Acetate also in einem zu vernachlässigenden Maß auf. Die Untersuchungen waren jedoch erforderlich; denn DE PUY und KING[21] berichten, daß z.B. bei der Pyrolyse von Decalylxanthogensäureestern bis zu 20 % trans-Eliminierungen festgestellt wurden.

Stereochemie der Acetatpyrolyse

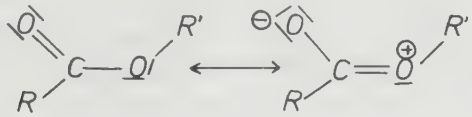
Mit dem Auftreten von cis-Isomeren bei den Pyrolysaten war, zumindest in dieser großen Menge, von vornherein nicht zu rechnen. CURTIN und KELLOM[25] nehmen gerade die Bildung von trans-Stilben bei der Pyrolyse der entsprechenden deuterierten Acetate als eine sehr elegante Methode, den cis-Charakter dieser Eliminierung zu beweisen. Da der Gehalt von 12 - 13 % cis-Olefin in unseren Versuchen auch nicht von einer trans-Eliminierung kommen konnte, lag es nahe, die Ursache in dem sterischen Effekt zu suchen.

---

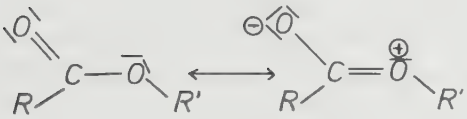
25) D.Y.CURTIN und D.B.KELLOM, J.Amer.chem.Soc. 75, 6011 (1953).

Modellvorstellungen für den Übergangszustand

Dadurch, daß die meisten Ester bzw. Carbonsäuren keine wesentliche Änderung des Dipolmomentes mit der Temperatur zeigen, wird ihnen von den beiden möglichen extremen Konformationen die cis-Konformation auf Grund der berechneten und gemessenen Dipolmomente zugeschrieben. Dies wird noch damit begründet, daß hier die Abstände der beiden raumfüllenden Alkylgruppen maximal sind.



cis-Konformation



trans-Konformation

An STUART-BRIEGLEB-Kalotten-Modellen lassen sich Übergangszustände für die Pyrolysen zeigen, in denen diese cis-Konformation der Estergruppierung beibehalten wird. Hier treten aber zwangsläufig sterische Behinderungen zwischen dem Wasserstoffatom an dem ß-Kohlenstoff und der Estercarbonylgruppe auf. Bei dieser Anordnung wäre der zum cis-Olefin führende Übergangszustand darüber hinaus noch durch die Methylgruppe des Acetylrestes sterisch gehindert, so daß nach diesem Modell lediglich das trans-Olefin zu erwarten wäre.

Das Experiment zeigt dagegen, daß bei den Acetat-pyrolysen 12 - 14 % cis-Enlactame auftreten. Diese relativ hohe

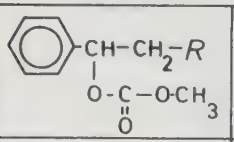
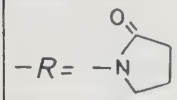
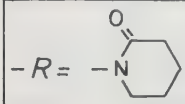
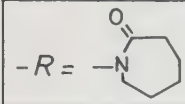
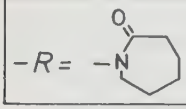
Ausbeute läßt sich durch einen Übergangszustand erklären, bei dem der Äthersauerstoff aus der Ebene des Estercarbonyls gedreht wird. So ist zwar die Mesomerie dieser beiden Gruppen stark gestört, aber die sterische Behinderung zwischen der Estercarbonylgruppe und dem Wasserstoff an dem ß-Kohlenstoffatom ist aufgehoben.

In diesem Übergangszustand erfolgt nun eine Annäherung eines der Wasserstoffatome der Methylengruppe an den Carbonylsauerstoff und zwar an die elektronenreichste Stelle. Die zum cis-Olefin führende Konformation zeigt deutlich die gauche-Wechselwirkung zwischen Lactamgruppe und Benzolring. Der zum trans-Enlactam führende Übergangszustand, der sich durch die Annäherung des anderen Methylenwasserstoffatoms einstellen läßt, entfernt diese beiden großen Substituenten voneinander. Gleichzeitig ist aus dieser Anordnung aber auch ersichtlich, warum sich trotz der gauche-Wechselwirkung und der geringeren thermodynamischen Stabilität der cis-Olefine mehr als 10 % cis-Isomere bilden. Denn beim trans-Übergangszustand kommt es zu einer Behinderung zwischen der Methyl- und der Lactamgruppe, die trotz der dominierenden gauche-Wechselwirkung zwischen Lactam- und Benzolring eine gewisse Begünstigung des zum cis-Enlactam führenden Übergangszustandes verursacht.

DE PUY und KING[21] formulieren das Bild des Übergangszustandes bei der Esterpyrolyse als das einer "highly concerted elimination" mit einer nur geringen Ladungstrennung, wobei sich zwischen den Kohlenstoffatomen ein gewisser Doppelbindungscharakter ausbildet. Dieser Übergangszustand macht auch wenig Gebrauch von einer Elektronendelokalisation durch Mesomerie oder Induktion; aber diese Delokalisation ist auch nicht notwendig für einen bereitwilligen Ablauf der Reaktion und führt nur zu einer geringen Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit.

b) Methylcarbonate

Bei der pyrolytischen Zersetzung der Methylcarbonate wurden folgende Ergebnisse erhalten:

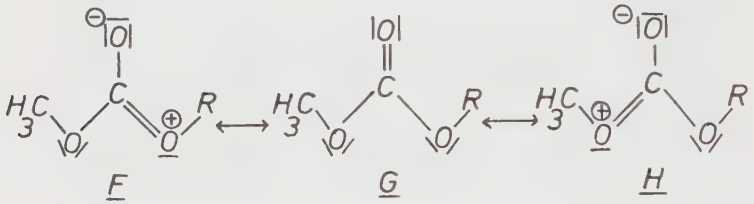
	Zersetzungs-temperatur	Olefin-gehalt	% cis-Isomer im Olefinanteil
	500°	50 %	38 %
	500°	54 %	41 %
	500°	45 %	20 %
	390°	32 %	23 %

Um dieselben Bedingungen wie bei der Pyrolyse der Acetate einzuhalten, wurde bei 500° gearbeitet, obwohl die Zersetzung schon bei tieferen Temperaturen beginnt. Die gelben Pyrolyseprodukte in der Kühlfalle wurden beim Auswaschen der Säule mit Chloroform durch verkohlte Substanzen schwarzgefärbt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels blieben die Reaktionsprodukte noch längere Zeit ölig, was auf den hohen Gehalt an cis-Isomeren und die dünnschicht- und gaschromatographisch nachweisbaren Nebenprodukte zurückzuführen ist.

Eine zweite Pyrolyse des Caprolactamderivates bei 390° sollte einen eventuellen Einfluß der temperaturabhängigen trans-Eliminierung zeigen. Der geringe Unterschied in der Zusammensetzung des Olefingemisches, der noch innerhalb der Fehlergrenze der Bestimmungsmethode liegt, läßt jedoch auch hier die Auswirkung einer trans-Eliminierung vernachlässigen.

Modellvorstellungen für den Übergangszustand

Der Pyrolyse der Methylcarbonate kann der gleiche Mechanismus wie der Pyrolyse der Acetate zu Grunde gelegt werden. Die etwas veränderte Struktur der Carbonatgruppe führt jedoch zu einer starken Erhöhung der Ausbeute an cis-Isomeren, die gleichzeitig noch stark von dem Bau der Lactamringe beeinflußt wird.
Die Mesomerie der Estergruppe läßt sich durch folgende Grenzstrukturen darstellen:



F G H

An den Kalotten-Modellen läßt sich nun ein Übergangszustand zeigen, bei dem diese coplanare Lage erhalten bleibt. Hier kommt es allerdings wie bei dem entsprechenden Übergangszustand der Acetatpyrolyse zwangsläufig zu einer sterischen Behinderung zwischen dem Wasserstoffatom an dem ß-Kohlenstoff und der Estercarbonylgruppe. Bei dieser Anordnung ist der zum cis-Olefin führende Übergangszustand neben der gauche-Wechselwirkung zwischen Lactam- und Benzolring noch durch eine sterische Behinderung der Lactam- durch die Methoxygruppe stark benachteiligt, so daß daraus das Entstehen von cis-Enlactamen nicht zu erklären ist.

Es wurden der Pyrolyse der Methylcarbonate folgende Übergangszustände zu Grunde gelegt:
Die coplanare Lage der Methoxy- zur Estercarbonylgruppe und die in der Grenzformel H gezeigte Mesomerie sind noch weiterhin möglich. Die in der Formulierung F dargestellte Ladungsdelokalisation wird allerdings durch das Herausdrehen

des Äthersauerstoffs aus der Ebene empfindlich gestört, aber die sterische Behinderung zwischen dem Wasserstoffatom des ß-Kohlenstoffs und der Carbonylgruppe ist so vermieden.

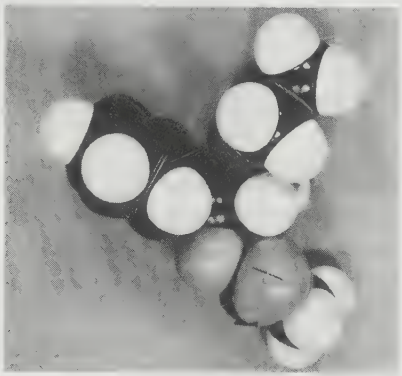


Abb. V. Zum cis-Olefin führender Übergangszustand des Methylcarbonats von N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-pyrrolidon-(2). (XXIV).

Abb. VI. Zum trans-Olefin führender Übergangszustand des Methylcarbonats von N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-pyrrolidon-(2). (XXIV).

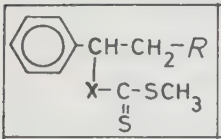
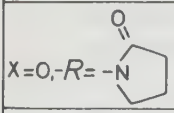
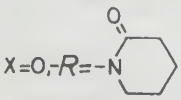
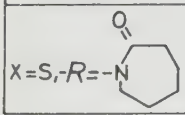
In dem zum cis-Isomer führenden Übergangszustand zeigt sich wie bei den Acetaten die gauche-Wechselwirkung zwischen Lactam- und Benzolring (Abb. V), die in dem zum trans-Olefin führenden Übergangszustand aufgehoben ist (Abb. VI). Jedoch tritt in diesem Fall eine Abstoßungs-Wechselwirkung zwischen dem Lactamring und der Methoxygruppe auf, die trotz der immer noch dominierenden gauche-Wechselwirkung eine relative Begünstigung des zum cis-Isomer führenden Übergangszustandes verursacht.

Dabei wirkt sich auch der unterschiedliche Bau der Lactamringe aus. Während der Fünf- und der Sechsring einen relativ starren Bau aufweisen, vermag der Siebenring durch seine Elastizität der Methoxygruppe etwas auszuweichen, weshalb bei dem Caprolactam-Derivat die Ausbeuten an cis-Olefin nur ungefähr halb so groß sind wie bei den Abkömmlingen der kleineren Ringe.

Die Ergebnisse der Methylcarbonatpyrolysen und die dazugehörigen Modellbetrachtungen sind eine Bestätigung der bei den Acetatpyrolysen dargestellten Übergangszustände.

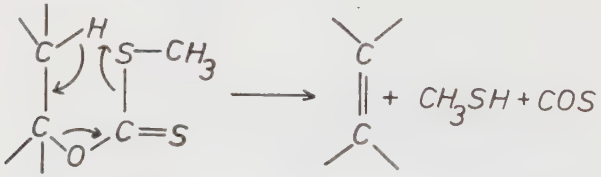
Pyrolyse der Xanthogensäureester und des Trithiokohlensäureesters

Bei den Pyrolysen, vor allem der Methylcarbonate, hatte sich der starke Einfluß der Struktur der veresterten Säure auf die Zusammensetzung der Olefine gezeigt. Nun sollte bei den Xanthogensäureestern und dem Trithiokohlensäureester untersucht werden, wie sich in dieser Hinsicht ein Ersatz des Sauerstoffs durch Schwefel auswirkt. Die Pyrolysen brachten dabei folgende Ergebnisse:

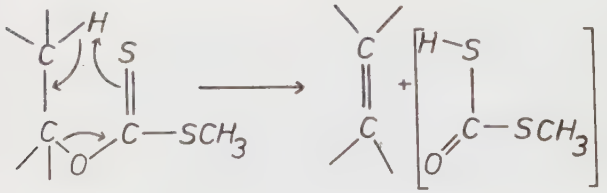
	Zersetzungs-temperatur	Olefin-gehalt	% cis-Isomer im Olefinanteil
	300°	49 %	40 %
	300°	-	58 %
	300°	44 %	54 %

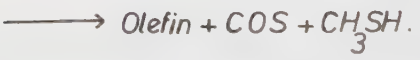
Die experimentelle Durchführung zeigte eine große Ähnlichkeit mit den Methylcarbonatversuchen. Auch hier trat eine ziemlich starke Verkohlung und die Bildung von Nebenprodukten auf. Die Olefinausbeuten waren gegenüber denjenigen der Acetate auf etwas mehr als die Hälfte zurückgegangen, während der Anteil an cis-Isomeren erheblich höher lag.

Der überwiegende cis-Charakter dieser Eliminierung, die auch unter dem Namen TSCHUGAEFF-Reaktion[26] bekannt ist, wurde zuerst von HÜCKEL, TAPPE und LEGUTKE[27] erkannt. HÜCKEL formulierte jedoch den Mechanismus als einen Angriff des Wasserstoffatoms auf den Schwefel der Methylmercaptogruppe:



BOURNS und BADER[21] stellten auf Grund des kinetischen Isotopeneffektes fest, daß tatsächlich der Schwefel der Thiocarbonylgruppe in die Reaktion eingeht:





Diese Formulierung zeigt die Verwandtschaft zur Esterpyrolyse, was für den Vergleich mit den Ergebnissen der

26) E.SALOMAA, Ann.Acad.Sci.Fennicae Ser. II 94, 1 (1959).
27) W.HÜCKEL, W.TAPPE und G.LEGUTKE, Liebigs Ann.Chem. 543, 191 (1940).

Pyrolyse der Acetate und vor allem der Methylcarbonate von entscheidender Bedeutung ist.

Auch bei der TSCHUGAEFF-Reaktion sind in geringem Ausmaß trans-Eliminierungen beobachtet worden, die für einen nicht einheitlichen Verlauf der Reaktion sprechen[21].

Modellvorstellungen für den Übergangszustand

Die große Ähnlichkeit in dem Mechanismus der Pyrolyse der Xanthogensäureester, des Trithiokohlensäureesters und der Methylcarbonate zeigt sich auch bei den Modellen für den Übergangszustand. Die Anordnung der Xanthogensäureester- bzw. der Trithiokohlensäureestergruppe erfolgte entsprechend derjenigen der Methylcarbonate.

Bei der Annäherung des Wasserstoffatomes an den Schwefel der Thioketogruppe in dem zum trans-Olefin führenden Übergangszustand ist der Abstand zwischen dem Pyrrolidonring und der Methylmercaptogruppe ungefähr gleich dem zwischen dem Pyrrolidonring und der Methoxygruppe bei dem entsprechenden Methylcarbonat. Dagegen verringert sich dieser Abstand noch weiter bei dem Piperidonderivat.

Die gaschromatographische Analyse wurde durch Nebenprodukte etwas gestört und wies in diesem Fall nicht die übliche große Genauigkeit auf. Es war aber mit Sicherheit festzustellen, daß deutlich mehr an der cis-Verbindung entstanden war als an trans-Olefin, was auch durch die halbquantitative dünnschichtchromatographische Bestimmung bestätigt wurde.

Dieser gegenüber dem Pyrrolidonderivat (VII) erheblich gestiegene Anteil an cis-Isomer beim Piperidon-Abkömmling (VIII) kann mit der geringeren Ausbeute an cis-Enlactam bei der säurekatalysierten Dehydratisierung des entsprechenden Piperidon-Halbamidals verglichen werden (s.S.10). In beiden Fällen ist die Ursache in der relativen Starrheit und der dadurch hervorgerufenen stärkeren sterischen Hinderung zu suchen.

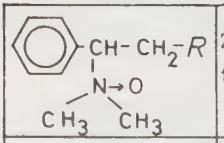
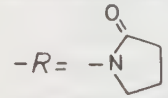
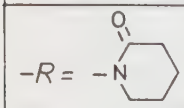
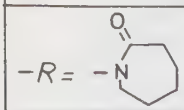
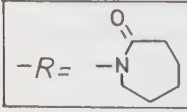
An der Pyrolyse des Trithiokohlensäureesters wird ebenfalls

deutlich, daß die Modellvorstellungen für den Übergangszustand zutreffen dürften. Wegen des zwischen der Thioketogruppe und dem raumfüllenden Alkylrest liegenden, großen Schwefelatoms ergibt in dem zum trans-Isomer führenden Übergangszustand die Annäherung des Wasserstoffatoms an die Thioketogruppe gleichzeitig eine ausgeprägte Abstoßungswechselwirkung zwischen dem Caprolactamring und der Methylmercaptogruppe.

Während bei der Pyrolyse des entsprechenden Methylcarbonats sich 20 % cis-Olefin bilden, steigt hier die Ausbeute auf über 50 % des Gesamtolefingehalts an. Es ist also wie bei dem Xanthogensäureester des Piperidonderivats der zum trans-Isomer führende Übergangszustand gegenüber dem zum cis-Enlactam führenden begünstigt.

Pyrolyse der Aminoxide

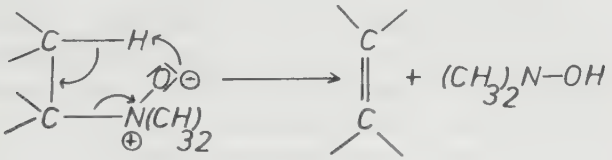
Die Pyrolyse der Aminoxide lieferte folgende Ergebnisse:

	Zersetzungstemperatur	Olefingehalt	% cis-Isomer im Olefinanteil
	100°	84 %	4 %
	100°	77 %	5 %
	100°	74 %	6 %
	400°	65 %	5 %

Die Eliminierungen verliefen bei den Aminoxiden besonders leicht, denn die Zersetzung begann schon bei Raumtemperatur. Bei der relativ niedrigen Pyrolysetemperatur von 100° verfärbte sich das Reaktionsprodukt nur schwach gelblich. Dennoch enthielt das Pyrolysat außer den Olefinen noch Nebenprodukte.

Mechanismus der Pyrolyse von Aminoxiden

Der cis-Charakter dieser Eliminierung wurde zum ersten Mal von COPE, FOSTER und TOWLE[28] erkannt, weshalb diese Reaktion auch häufig COPE-Eliminierung genannt wird. Der Mechanismus wird auf folgende Art formuliert:



Zwischen der Xanthogensäureester-, der Carbonsäureesterpyrolyse und der COPE-Eliminierung sind viele Parallelen vorhanden und nur wenige bedeutende Unterschiede, die vor allem in Sechsringsystemen auftreten[21]. Im Vergleich zur Esterpyrolyse zeigt die Zersetzung der Aminoxide einen Angriff des stark basischen Sauerstoffatoms auf das ß-ständige Wasserstoffatom. Als Folge davon scheint die COPE-Eliminierung mehr Antriebskraft aus dem Angriff auf den Wasserstoff zu ziehen und einer bimolekularen Eliminierung ähnlicher zu sein als die Esterpyrolyse. Im allgemeinen überwiegen jedoch die Gemeinsamkeiten bei der COPE-Eliminierung und der Esterpyrolyse, was einen Vergleich der Ergebnisse der pyrolytischen Zersetzung der verschiedenen Substanzgruppen und die Untersuchung der gemeinsamen Ursache

28) A.C.COPE, T.T.FOSTER und P.H.TOWLE, J.Amer.chem.Soc. 71, 3929 (1949).

für die unterschiedliche Zusammensetzung der Olefine in der Stereochemie des Übergangszustandes erlaubt.

Bei der niedrigen Zersetzungstemperatur ist mit einer trans-Eliminierung nicht mehr zu rechnen. Um diese Eliminierung eventuell zu erzwingen, wurde die Zersetzung auch bei 400° durchgeführt. Jedoch war der Unterschied in der Zusammensetzung des Olefins so gering, daß er noch weit innerhalb der Fehlergrenze lag. Diese unter so extremen Bedingungen durchgeführten Pyrolysen waren ein endgültiger Beweis dafür, daß die trans-Eliminierung bei unseren Substanzen vernachlässigt werden kann.

Modellvorstellungen für den Übergangszustand

Die oben erwähnten Gemeinsamkeiten der Pyrolysen der drei Substanzgruppen und der zu vernachlässigende Einfluß der Temperatur auf den cis-Charakter der Eliminierungen rechtfertigen auch in diesem Fall die Untersuchung des Übergangszustandes anhand von Kalotten-Modellen.

Der hauptsächliche Unterschied zwischen der Ester- und der Aminoxidpyrolyse besteht darin, daß bei den Estern ein Sechsring-Übergangszustand, beim Aminoxid dagegen ein Fünfring-Übergangszustand durchlaufen wird. Da letzterer gezwungenermaßen eine coplanare Lage erfordert, müssen die Substituenten weitgehend eclipsed angeordnet sein. Damit ist aber naturgemäß der "cis-Übergangszustand" sehr benachteiligt, wogegen der zum trans-Olefin führende Übergangszustand eine wesentlich geringere Wechselwirkung bei einer eclipsed-Stellung aufweist. In Übereinstimmung mit diesen Überlegungen zeigen die Experimente eine Ausbeute von ca. 95 % trans-Olefin.
Diese Ergebnisse sind eine weitere Bestätigung der übrigen Modellvorstellungen. Die in der Reihe Aminoxide-Acetate-Methylcarbonate-Xanthogensäureester bzw. Trithiokohlensäureester auftretende ständige Zunahme der cis-Isomere beruht also auf der zunehmend stärkeren Behinderung des zum trans-Isomer führenden Übergangszustandes. Daraus resultiert aber gleichzeitig eine entsprechend ansteigende Begünstigung des die Bildung des cis-Isomers bestimmenden Übergangszustandes.

Kernresonanzspektroskopie +

Die Kernresonanzspektroskopie wurde zur Strukturbestimmung der Enlactame und Enamide herangezogen[29]. Dabei konnte die Konfiguration der cis-trans-Isomere in Bezug auf die C=C-Bindung anhand der Kopplung der olefinischen Protonen zugeordnet werden. Die Kopplungskonstanten lagen innerhalb der Erfahrungswerte und betrugen bei den cis-Isomeren 9 - 10 Hz, bei den trans-Verbindungen durchweg 15 Hz. Wegen der stark differierenden chemischen Verschiebung konnten auch Gemische der Olefine - wie sie bei der pyrolytischen Zersetzung der entsprechenden Ester anfielen - NMR-spektroskopisch gut analysiert werden. So wurde anfangs auf diese Weise überhaupt erst die Anwesenheit von cis-Isomeren im Pyrolysat eindeutig nachgewiesen. Auch analytisch war dies zunächst die einzige Methode zur Bestimmung des Isomerenverhältnisses, da bei der Gaschromatographie eine eindeutige Zuordnung der peaks ohne Mischspritzen mit den reinen cis-Enlactamen nicht möglich war. Beim Vergleich mit den NMR-Spektren konnten die peaks der cis-Olefine jedoch von denen der Nebenprodukte - wie sie besonders bei den Pyrolysaten der Methylcarbonate auftraten - gut unterschieden werden.

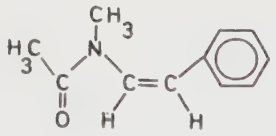
Während die Signale des olefinischen Protons bei den cis-Isomeren zwischen τ= 2,83 und 3,19 liegen, tritt bei den trans-Verbindungen eine Verschiebung zu niedrigerem Feld auf. Dies ist wahrscheinlich auf die Anisotropie des Benzolringes bei einer planaren Lage zur Doppelbindung zu erklären (erweiterte Mesomerie).

+ Herrn Dr. Kessler, Chem.Institut, und Herrn Erhardt, Pharmazeut.-chem.Institut der Universität Tübingen, danke ich herzlich für die Deutung der Spektren.

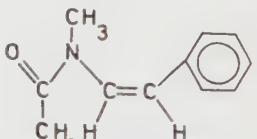
29) H.SUHR, Anwendung der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1965).

Eine entsprechende Verschiebung zeigt sich bei dem Signal der dem Stickstoff benachbarten Methylengruppe in den Lactamringen, wo diese Protonen bei den cis-Olefinen bei höherem Feld erscheinen. Auf Grund der UV-Absorptionsspektren wurde festgestellt und durch die Untersuchung der Kalotten-Modelle bestätigt, (s.Abb.III u. IV) daß diese Methylengruppen der cis-Verbindungen dicht bei dem Benzolring liegen, so daß sich dessen Anisotropie auswirken kann. Bei den trans-Isomeren dagegen sind diese Protonen in einem größeren Abstand von dem Aromaten angeordnet.

Bei cis- und trans-N-Styryl-N-methyl-acetamid liegen zwei Rotationsisomere an der Amidbindung[30)31)] vor mit einer ebenen bzw. bei den sterisch gehinderten cis-Olefinen mit einer möglichst ebenen Anordnung der Amidgruppe zum Styrylrest.



J



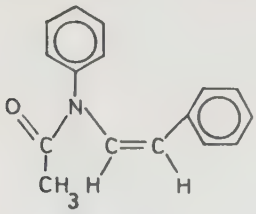
K

Wie sich an Kalotten-Modellen zeigen läßt, sind beide Formen sterisch gehindert. Wahrscheinlich liegt hauptsächlich die Form K vor, da hier die "sterisch größeren" Methylgruppen voneinander entfernt sind.
Bei N-Styryl-acetanilid konnte immer nur eines der beiden möglichen Rotationsisomere beobachtet werden. Da wir bei dem cis-Isomer eine annähernd planare Anordnung der Acetanilidgruppe zu Grunde legen (s.S.28) liegt hier die "sterisch kleinere" Ketogruppe neben dem Benzolring (L). Der Acetanilidrest ist dabei aus der Ebene der Styrylgruppe gedreht, weshalb es zu keiner Behinderung zwischen

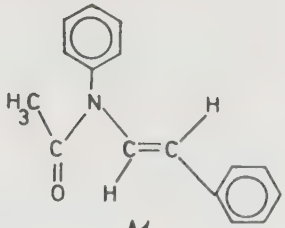
30) H.KESSLER und A.RIEKER, Liebigs Ann.Chem. 708, 57 (1967).

31) H.A.STAAB und D.LAUER, Chem.Ber. 101, 864 (1968).

dem olefinischen Proton und der Methylgruppe kommt.



L



M

Bei der trans-Verbindung liegt vermutlich das Rotationsisomer M vor, bei dem die Carbonylgruppe neben dem olefinischen Proton und die Methylgruppe neben dem stark aus der Ebene des chromophoren Systems gedrehten Benzolring der Acetanilidgruppe steht. Hierfür spricht noch die starke Verschiebung des Signals der Methylgruppe nach tieferem Feld auf Grund der Anisotropie des aromatischen Ringes.

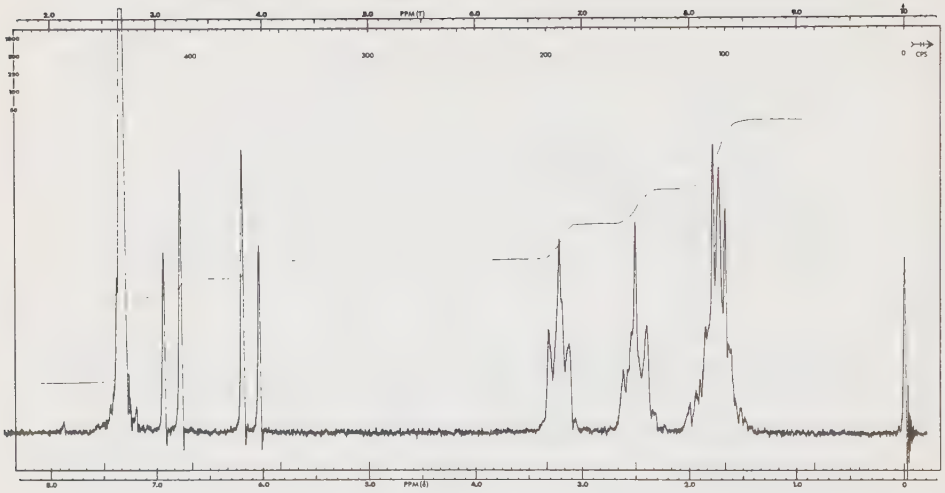


Abb. VII. NMR-Spektrum von cis-N-Styryl-piperidon-(2).

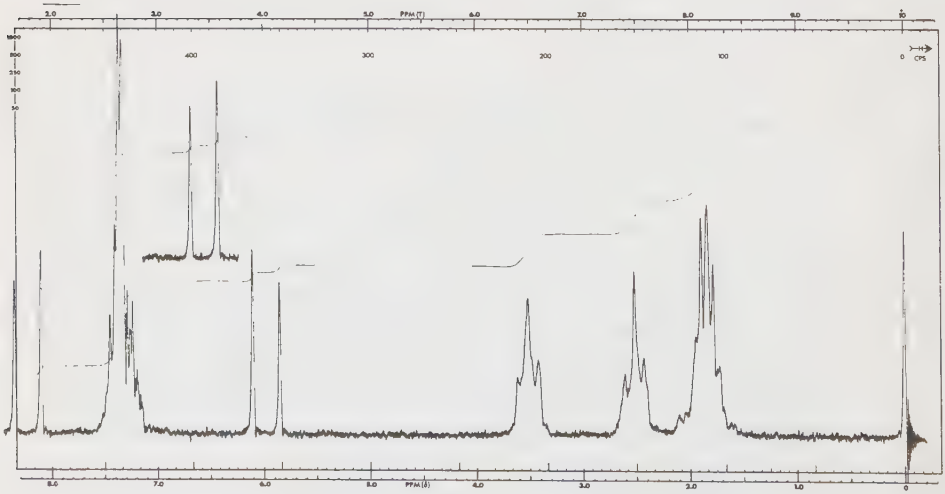
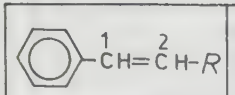
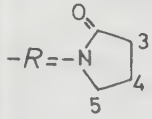
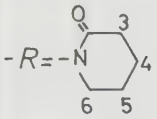
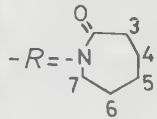
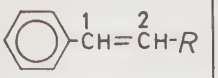
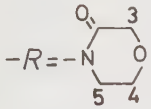
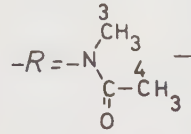
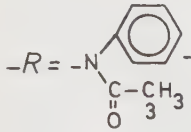


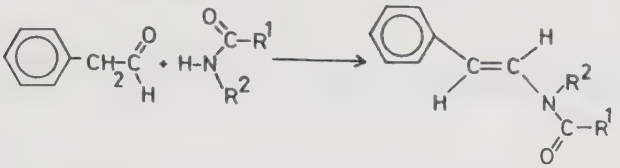
Abb. VIII. NMR-Spektrum von trans-N-Styryl-piperidon-(2).

	Konfiguration	Kopplungskonstanten (in Hz) und chemische Verschiebung (in τ-Werten) der Protonen an C-Atom							
		1	2	3	4	5	6	7	C_6H_5
	cis	J = 10 4,02	J = 10 3,19	J = 7 7,62	Schwerpunkt 8,06	J = 7 6,8			Schwerpunkt 2,73
	trans	J = 15 4,12	J = 15 2,32	J = 7 7,5	Schwerpunkt 7,85	J = 7 6,39			Schwerpunkt 2,65
	cis	J = 10 3,88	J = 10 3,13	J = 6-7 7,47	Schwerpunkt 8,25		J = 5,5 - 6,0 6,79		Schwerpunkt 2,67
	trans	J = 15 4,02	J = 15 1,77	J = 5 7,46	Schwerpunkt 8,15		J = 5,5 - 6,0 6,45		Schwerpunkt 2,64
	cis	J = 9 3,94	J = 9 3,16	Schwerpunkt 7,37	Schwerpunkt 8,39			Schwerpunkt 6,63	Schwerpunkt 2,64
	trans	J = 15 3,97	J = 15 1,97	Schwerpunkt 7,31	Schwerpunkt 8,23			Schwerpunkt 6,29	Schwerpunkt 2,64

	Konfiguration	Kopplungskonstanten (in Hz) und chemische Verschiebung (in τ-Werten) der Protonen an C-Atom					
		1	2	3	4	5	C_6H_5
	cis	J = 10 3,68	J = 10 2,93	Singulett 5,61	J = 4,7 - 5,5 6,13	J = 4,8 - 6,0 6,64	Schwerpunkt 2,5
	trans	J = 15 3,98	J = 15 1,90	Singulett 5,71	J = 4,0 - 6,0 6,44	J = 5,0 - 5,5 6,10	Schwerpunkt 2,64
	cis	J = 9 3,65	J = 8 J = 9 2,83 3,34	Singulett 6,92	Singulett 7,83		Schwerpunkt 2,41
	trans	J = 15 4,02	J = 15 1,83	Singulett 6,82	Singulett 7,73		Schwerpunkt 2,67
	cis	J = 9 3,66	J = 9 3,15	Singulett 7,96			Schwerpunkt 2,70
	trans	J = 15 4,59	J = 15 1,67	Singulett 8,60			Schwerp. 2,39, 2,67

ZUSAMMENFASSUNG

1.) Es wurde eine einfache Synthese zur Darstellung von trans-N-Styryl-aminoacyl-Verbindungen durch Umsatz von Phenylacetaldehyd mit den entsprechenden Lactamen bzw. Amiden ausgearbeitet:

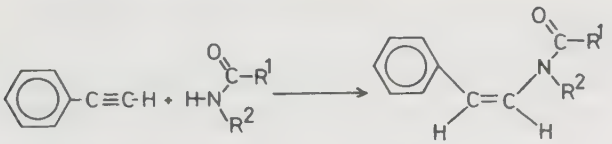


1.)2.)3.) $R^1 + R^2 = (CH_2)_n$, n = 3,4,5 5.) $R^1 = CH_3, R^2 = CH_3$

4.) $R^1 + R^2 = CH_2\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}CH_2$ 6.) $R^1 = CH_3, R^2 = C_6H_5$

Dabei entsteht fast ausschließlich die trans-Verbindung und nur in der Größenordnung von ca. 1 % das cis-Isomer.

2.) Durch dünnschichtchromatographische Kontrolle und geeignete Bedingungen der Reaktionsführung gelang es erstmals, bei der Addition von Lactamen bzw. Amiden an Phenylacetylen eine Reihe von cis-N-Styryl-aminoacyl-Verbindungen darzustellen:



1.)2.)3.) $R^1 + R^2 = (CH_2)_n$, n = 3,4,5 5.) $R^1 = CH_3, R^2 = CH_3$

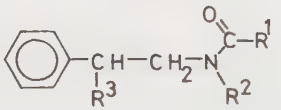
4.) $R^1 + R^2 = CH_2\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}CH_2$ 6.) $R^1 = CH_3, R^2 = C_6H_5$

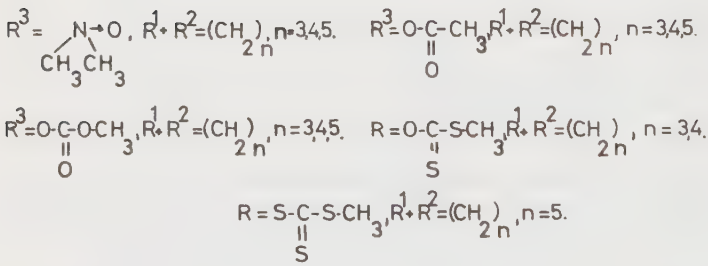
Es konnte dabei nachgewiesen werden, daß in jedem Falle eine nucleophile trans-Addition stattfindet und damit primär die cis-Olefine entstehen, wobei sich allerdings eine cis-

trans-Umlagerung anschließen kann, deren Geschwindigkeit zumindest teilweise von den Substituenten abhängt.

3.) Zum analytischen Nachweis der Enaminoacyl-Verbindungen und zur Bestimmung der Isomeren-Verhältnisse wurden gaschromatographische, dünnschichtchromatographische und kernresonanzspektroskopische Verfahren entwickelt.

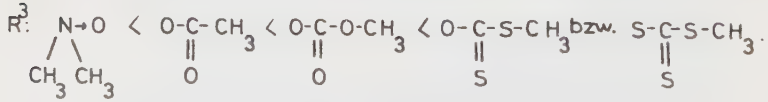
4.) Es wurden Reihen von Verbindungen synthetisiert, die bei der pyrolytischen Zersetzung die Entstehung von Olefinen erwarten ließen:





Dabei zeigten sich bei der thermischen Zersetzung folgende Gesetzmäßigkeiten:

a) Bei der Pyrolyse der Verbindungen steigt (bei gleichem R^1 und R^2) der Anteil an cis-Isomer in der Reihenfolge



was durch einen sterischen Effekt erklärt wird, welcher eine zunehmende relative Begünstigung des zum cis-Isomer führenden Übergangszustandes verursacht.

b) Bei der pyrolytischen Zersetzung dieser Verbindungen steigt (bei gleichem R^3) der Anteil an cis-Isomer in der Reihenfolge

$$R^1+R^2=(CH_2)_n,\ n=5<4\leq 3.$$

was durch die relativ starren Fünf- und Sechsringlactame im Vergleich zu dem etwas beweglicheren Siebenring zu verstehen ist.

Insgesamt lassen sich die Ergebnisse, die unterschiedliche Stabilität der cis-Isomere und die verschiedenen Isomerenverhältnisse der Pyrolysate anhand von spektroskopischen Befunden deuten und durch Modellbetrachtungen bestätigen.

Beschreibung der Versuche.

Schmelzpunkte:
Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Schmelzpunkts-Mikroskop ermittelt und unkorrigiert angegeben.

Dünnschichtchromatographie:
Es wurde mit der Desaga Grundausrüstung gearbeitet.
Trägerplatten 200 x 200 mm.
Sorbens: Kieselgel HF_{254} "Merck" (nach Stahl).
Nach dem Beschichten blieben die Platten an der Luft liegen, bis ihre Oberfläche matt war, dann wurden sie im Trockenschrank 1 Std. bei 110° aktiviert und nach dem Abkühlen im Exsikkator aufbewahrt. Detektion mit UV-Licht und Dragendorffs-Reagens.

Gaschromatographie:
Die gaschromatographischen Untersuchungen wurden in einem F&M-Gaschromatographen, Typ 810, mit gepackten Säulen und Flammenionisationsdetektor durchgeführt. Als Trägergas wurde Stickstoff verwendet.

IR-Spektrophotometrie:
Die Aufnahmen der IR-Spektren erfolgte im Beckman IR-Spektrophotometer Modell IR 8 in Kaliumbromid-Preßlingen und Lösungen in Tetrachlorkohlenstoff und Schwefelkohlenstoff.

UV-Spektrophotometrie:
Die UV-Spektren wurden qualitativ in einem Beckman-Spektralphotometer DB und quantitativ in einem Zeiss PMQ II-Gerät bestimmt. Die Messung erfolgte in Quarzküvetten einer Schichtdicke von 1 cm. Als Lösungsmittel wurde Methanol "für die Chromatographie" (Merck) benutzt.

Kernresonanzspektroskopie:
Die Kernresonanzspektren wurden mit einem Varian-A-60a-Gerät aufgenommen. Es wurden Lösungen in Deuterochloroform verwendet.

Massenspektrometrie:
Die Massenspektren wurden in einem Massenspektrographen der Firma AEI, Typ MS 9, aufgenommen.

Elementaranalysen:

Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium, Ilse BEETZ, Kronach/Ofr. und im Mikroanalytischen Laboratorium des Pharmazeutisch-Chem. Institutes, Tübingen, durchgeführt.

Darstellung der Ausgangsverbindungen

a) Alkohole

N-(2'-Hydroxy-2'-phenyläthyl)-pyrrolidon-(2) (IV).

Die Verbindung wurde aus 110 g (1,3 Mol) Pyrrolidon-(2) und 157 g (1,3 Mol) Styroloxid nach der Vorschrift von ZIEGENBEIN und FRANKE[2] hergestellt. Rohausbeute 130 g (48,6 % d.Th.). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther wurden 110 g Kristalle vom Schmp. 118° erhalten.

N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-piperidin.

Aus 180 g (1,5 Mol) Styroloxid und 128 g (1,5 Mol) Piperidin in 100 ml 96 proz. Äthanol bildeten sich 280 g (91 % d.Th.) N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-piperidin vom Schmp. 70 - 71°. Es wurde nach der Vorschrift von ZIEGENBEIN und FRANKE[2] gearbeitet.

N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-piperidon-(2) (V).

Die Darstellung erfolgte nach MÖHRLE[4] aus 19,5 g (95 mMol) N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-piperidin, 62,2 g Quecksilber(II)-acetat, 72,6g ÄDTA und 400 ml 1 proz. Essigsäure. Bei entsprechenden Reaktionsbedingungen und bei üblicher Aufarbeitung ergab die Vakuumdestillation bei 3 Torr und bei Sdp. 205 - 210° 16,7 g (78,5 % d.Th.) Hydroxylactam.

N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-ε-caprolactam (VI).

Entsprechend [2] wurden in zwei getrennten Ansätzen je 135 g (1,2 Mol) ε-Caprolactam und 144 g (1,2 Mol) Styroloxid addiert. Nach wiederholter Destillation des Reaktionsproduktes wurden 78 g (28 % d.Th.) auskristallisiert.

b) Acetate

N-(2'-Acetoxy-2'-phenyl-äthyl)-pyrrolidon-(2).(XXI).

100 g (0,488 Mol) N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-pyrrolidon-(2), 300 ml Acetanhydrid und ca. 50 g wasserfreies Natriumacetat wurden 30 Min. unter Rückfluß erhitzt, nach dem Erkalten auf Eis gegossen und über Nacht stehen gelassen. Nach Versetzen mit Ammoniaklösung wurde mit Chloroform ausgeschüttelt und nach Abziehen des Lösungsmittels i.Vak. bei 1 Torr destilliert. Die Hauptmenge ging beim Sdp. 168° über, aufgefangen wurden die Anteile zwischen Sdp. 165 und 170°. Ausbeute: 111 g (92 % d.Th.). Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Äther. Schmp. 70,5 - 72°.

$C_{14}H_{17}NO_3$ (247,3) Ber.: C 67,99 H 6,93 N 5,66
Gef.: C 68,20 H 6,91 N 5,91

N-(2'-Acetoxy-2'-phenyl-äthyl)-piperidon-(2).(XXII).

24,8 g (0,113 Mol) des Rohproduktes der Quecksilber (II)-ÄDTA-Dehydrierung von N-(2-Hydroxy-2-phenyl-äthyl)-piperidin wurden mit 120 ml Essigsäureanhydrid und 20 g wasserfreiem Natriumacetat 15 Min. am Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung wurde wie bei N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-pyrrolidon-(2) durchgeführt. Sdp. 166°/1 Torr. Umkristallisieren aus Äther ergab 23 g farblose Kristalle (77,8 % d.Th.) vom Schmp. 68 - 70°.

$C_{15}H_{19}NO_3$ (261,3) Ber.: C 68,94 H 7,33 N 5,36
Gef.: C 68,92 H 7,38 N 5,45

N-(2'-Acetoxy-2'-phenyl-äthyl)-ε-caprolactam.(XXIII).

15 g (64,3 mMol) N-(2-Hydroxy-2-phenyl-äthyl)-ε-caprolactam wurden in 50 g Pyridin gelöst und mit 25 g (0,245 Mol) Acetanhydrid 1 Std. im siedenden Wasserbad erhitzt. Das Pyridin wurde i.Vak. abgezogen, das Rohprodukt auf Eis gegossen und über Nacht stehen gelassen. Dann wurde in Chloroform gelöst, mit 2 proz. Schwefelsäure wiederholt ausgeschüttelt und die organische Phase mit Wasser neutral gewaschen.

Nach dem Trocknen der chloroformigen Lösung mit Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel entfernt. Die Vakuumdestillation ergab bei Sdp. 160 - 170°/2 Torr ein gelbliches, rasch fest werdendes Öl. Nach Umkristallisation aus Äther wurden 15 g (84,6 % d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 82 - 83° erhalten.

$C_{16}H_{21}NO_3$ (275,4) Ber.: C 69,79 H 7,69
Gef.: C 69,40 H 7,68

c) Methylcarbonate

Methylcarbonat von N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-pyrrolidon-(2). (XXIV).

20 g (97,5 mMol) N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-pyrrolidon-(2) wurden durch Erwärmen im Wasserbad in 80 g Pyridin gelöst und in einem Eis-Kochsalz-Gemisch abgekühlt. Unter kräftigem Rühren wurden langsam 25 g (0,265 Mol) Chlorameisensäuremethylester zugetropft, wobei sich die Lösung rosa färbte. Es wurde noch 1 Std. weitergerührt und über Nacht im Kühlschrank stehen gelassen. Danach wurde in Chloroform gelöst, wobei die rosa gefärbten Kristalle sich unter Gasentwicklung lösten. Mit gekühlter 2 proz. Schwefelsäure wurde das Pyridin ausgeschüttelt und anschließend die Lösung mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wurde das Chloroform i.Vak. abgezogen, wobei 22 g (85,7 % d.Th.) Rohprodukt erhalten wurden, das nach dem DC nur noch sehr wenig von der Ausgangsverbindung enthielt. Umkristallisation aus Äther ergab farblose Kristalle vom Schmp. 93 - 94°.

$C_{14}H_{17}NO_4$ (263,3) Ber.: C 63,86 H 6,51 N 5,32
Gef.: C 63,90 H 6,62 N 5,28.

Methylcarbonat von N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-piperidon-(2). (XXV).

12 g (54,7 mMol) N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-piperidon-(2) in 40 g Pyridin wurden analog der Darstellung des Methylcarbonates von N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-pyrrolidon-(2) mit 20 g (211 mMol) Chlorameisensäuremethylester umgesetzt.

Umkristallisation aus Äther. Ausbeute: 9,2 g (61 % d.Th.). Schmp. 98 - 99°.

$C_{15}H_{19}NO_4$ (277,3) Ber.: C 64,96 H 6,91
Gef.: C 65,35 H 7,00

Methylcarbonat von N-(2-Hydroxy-2-phenyl-äthyl)-ε-caprolactam. (XXVI).

10 g (42,9 mMol) N-(2-Hydroxy-2-phenyl-äthyl)-ε-caprolactam in 50 g Pyridin wurden analog der Vorschrift zur Darstellung des Methylcarbonates von N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-pyrrolidon-(2) mit 15 g (159 mMol) Chlorameisensäuremethylester versetzt. Umkristallisation aus Äther unter Zusatz von wenig Methanol ergab 8,9 g (71,2 % d.Th.) Kristalle vom Schmp. 115 - 116°.

$C_{16}H_{21}NO_4$ (291,35) Ber.: C 65,96 H 7,26
Gef.: C 66,12 H 7,44

d) Xanthogensäureester und Methyltrithiocarbonat

Xanthogensäuremethylester von N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-pyrrolidon-(2) (VII).

5 g (24,4 mMol) N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-pyrrolidon-(2) wurden in 20 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid gelöst und mit 1,2 g (25 mMol) einer ca. 50 proz. Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl 35 Min. bei 70° gerührt. Nach dem Erkalten wurden 3,1 g (40,7 mMol) wasserfreier Schwefelkohlenstoff langsam unter Kühlen mit Wasser von Raumtemperatur zugetropft, wobei sich die Lösung rotbraun färbte. Es wurde 1 Std. gerührt und dann langsam unter Kühlen 7 g (49,3 mMol) Methyljodid zugegeben. Nun wurde über Nacht gerührt, am nächsten Morgen nochmals 2 g Methyljodid zugegeben und eine weitere Std. gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden i.Vak. abgezogen und das übelriechende Rohprodukt in Chloroform gelöst. Mit insgesamt ca. 1 l Wasser wurde ausgeschüttelt und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Dann wurde mit ca. 40 g Kieselgel 0,2 - 0,5 mm eingedampft.

Auf 2 Säulen (33 x 5 cm) mit Kieselgel 0,2 - 0,5 mm wurde der Xanthogensäureester durch Elution mit Äther von den

Nebenprodukten getrennt. Die ersten Fraktionen enthielten die widerlich riechenden Bestandteile, dann wurde der Xanthogensäureester eluiert. Eine braun gefärbte Komponente wanderte nur ca. 1 - 2 cm bzw. blieb zurück. Die Auftrennung in 3 Zonen konnte deutlich an der Säule gesehen werden. Die einzelnen Fraktionen wurden dc untersucht.
Aus Äther wurden 5,4 g (75 % d.Th.) Kristalle erhalten. Die reine Verbindung hatte einen Schmp. von 42 - 43,5°.

$C_{14}H_{17}NO_2S_2$ (295,4) Ber.: C 56,24 H 5,80 N 4,74
Gef.: C 56,22 H 5,90 N 4,86

Bei der Darstellung des Xanthogensäureesters auf die oben beschriebene Art, jedoch in wasserfreiem Dimethylformamid konnte auf eine Reinigung des Produktes durch Säulenchromatographie verzichtet werden. Nach Abziehen des Dimethylformamids im Feinvakuum bei 40° konnte die Verbindung aus Äther kristallisiert werden. Die Ausbeute war hier annähernd quantitativ. Außerdem war das Reaktionsprodukt nur gelblich gefärbt, während es bei der Darstellung in Dimethylsulfoxid eine rotbraune Farbe aufwies.

Xanthogensäuremethylester von N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-piperidon-(2). (VIII).

4,8 g (21,9 mMol) N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-piperidon-(2) wurden in 25 ml wasserfreiem Dimethylformamid mit 1,35 g (28,1 mMol) einer ca. 50 proz. Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl umgesetzt. Nach 30 Min. wurde langsam 2,7 g (35,5 mMol) wasserfreier Schwefelkohlenstoff unter Rühren zugetropft. Es wurde 1 Std. weitergerührt und dann langsam 7,45 g (52,5 mMol), nach 4 Std. weitere 2,5 g (17,6 mMol) Methyljodid zugegeben. Die Aufarbeitung und Isolierung wurde wie bei der Darstellung des Xanthogensäuremethylesters von N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-pyrrolidon-(2) durchgeführt. Ausbeute: 780 mg (11,5 % d.Th.). Die Umkristallisation aus Äther ergab eine reine Verbindung vom Schmp. 89 - 92°. Wahrscheinlich trat während des Schmelzens schon eine gewisse Zersetzung ein.

$C_{15}H_{19}NO_2S_2$ (309,5) Ber.: C 58,22 H 6,19 N 4,53
Gef.: C 58,51 H 6,16 N 4,57.

Methyltrithiocarbonat von N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-ε-caprolactam.(IX).

Die Synthese wurde analog der Darstellung des Xanthogensäuremethylesters von N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-piperidon-(2) durchgeführt, aus 6 g (25,7 mMol) N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-ε-caprolactam, 25 ml wasserfreiem Dimethylformamid, 1,9 g (39,6 mMol) einer ca. 50 proz. Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl, 3,9 g (51,2 mMol) wasserfreiem Schwefelkohlenstoff, 11 g (77,5 mMol) und 3,7 g (26,1 mMol) Methyljodid. Ausbeute: 2,4 g (27,5 % d.Th.). Die gelben Kristalle hatten einen Schmp. von 92 - 94°. Auch hier trat beim Schmelzen sicherlich schon eine leichte Zersetzung der Substanz ein.

Xanthogensäuremethylester:

$C_{16}H_{21}NO_2S_2$ (323,5)

Ber.: C 59,41 H 6,54 N 4,33 O 9,89 S 19,82

Methyltrithiocarbonat:

$C_{16}H_{21}NOS_3$ (339,6)

Ber.: C 56,59 H 6,23 N 4,13 O 4,71 S 28,33.
Gef.: C 56,62 H 6,28 N 4,24 O 5,79 S 27,90.

Die Trocknung im Hochvakuum bei erhöhter Temperatur ergab keinen Trocknungsverlust. Das Massenspektrum zeigte den Molekular-peak. Das NMR-Spektrum stimmte ebenfalls mit der Struktur überein.
Die Pyrolyse, die zu den entsprechenden Olefinen führte, schließt die Alternative eines Thiolactamderivates aus, so daß die Trithiokohlensäurestruktur gesichert ist.

d) Dimethyl-alkyl-amine

N-(2'-Dimethylamino-2'-phenyl-äthyl)-pyrrolidon-(2).

Entsprechend der Vorschrift von ZIEGENBEIN und FRANKE[2] wurden 40 g (0,195 Mol) N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-pyrrolidon-(2) und 52 ml durch Destillation über Chinolin und Leinöl gereinigtes Thionylchlorid umgesetzt. Die nach der Aufarbeitung gewonnene Substanz kristallisierte nach ca. 30 Min. aus.

Sie wurde in ca. 40 ml 99 proz. Äthanol gelöst und mit 52,6 g (0,58 Mol) einer ca. 50 proz. Lösung von Dimethylamin in 99 proz. Äthanol in einen 1 l-Autoklaven gebracht. Analog einer Vorschrift von SPEER und HILL[8] wurde 24 Std. auf 100° erhitzt. Nach dem Abdampfen des Äthanols wurde das schwarze, übelriechende Rohprodukt in 5 proz. Schwefelsäure gelöst und 3-mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die wässrige, saure Lösung wurde mit verd. Natronlauge alkalisch gemacht und mehrmals mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde 2-mal bei 1 Torr destilliert (Hauptmenge bei Sdp. 162°), wobei 27 g (55,3 % d.Th.) eines gelblichen, nach einiger Zeit erstarrenden Öles erhalten wurden. Umkristallisation aus wassergesättigtem Äther ergab farblose Kristalle vom Schmp. 47 - 48°, die beim Trocknen i.Vak. der Trockenpistole über Phosphorpentoxid sich verflüssigten und an der Luft wieder fest wurden.

$C_{14}H_{20}N_2O \cdot 1\ H_2O$ (250,3) Ber.: C 72,38 H 8,68
Gef.: C 71,85 H 8,67

Nach starkem Trocknen:
$C_{14}H_{20}N_2O$ (232,3) Ber.: C 67,17 H 8,68 N 11,19
Gef.: C 66,95 H 8,84 N 11,20

N-(2'-Dimethylamino-2'-phenyl-äthyl)-piperidon-(2).

Die Darstellung erfolgte analog der Synthese von N-(2'-Dimethylamino-2'-phenyl-äthyl)-pyrrolidon-(2) aus 42 g (0,19 Mol) des Rohproduktes der Quecksilber(II)-ÄDTA-

Dehydrierung von N-(2-Hydroxy-2-phenyl-äthyl)-piperidin und 51 ml Thionylchlorid. Hier wurde jedoch bei einer Badtemperatur von 65° gearbeitet und am Ende der Reaktion der größte Teil des Thionylchlorids im Wasserstrahl-Vakuum bei 65° abgezogen, um eine Hydrolyse zu vermeiden.

Das noch Reste von Thionylchlorid enthaltende Produkt wurde in ca. 40 ml 99 proz. Äthanol gelöst und zusammen mit 70 g (0,776 Mol) einer ca. 50 proz. Lösung von Dimethylamin in 99 proz. Äthanol in einem 1 l-Autoklaven 24 Std. bei 100° gehalten. Wegen der geringen Menge an Thionylchlorid wurde eine mehr als 3-fache stöchiometrische Menge an Dimethylamin verwendet. Das bei der üblichen Weiterverarbeitung anfallende, schwarze Produkt wurde bei 2 Torr destilliert und ergab bei Sdp. 157 - 160° 34 g (67,4 % d.Th.) eines gelben Öles, das nach einer weiteren Destillation fest wurde.

Es wurde auf die übliche Art das Hydrochlorid gebildet und mehrmals aus 99 proz. Äthanol/Äther umkristallisiert. Schmp. 186 - 187,5°. Daraus wurde mit verd. Natronlauge die Base wieder freigesetzt und aus Äther umkristallisiert. Schmp. der Base 58 - 59°.

$C_{15}H_{22}N_2O$ (246,3) Ber.: C 73,13 H 9,00 N 11,17
Gef.: C 73,06 H 9,18 N 11,32.

N-(2-Dimethylamino-2-phenyl-äthyl)-ε-caprolactam.

40 g (0,172 Mol) N-(2-Hydroxy-2-phenyl-äthyl)-ε-caprolactam, 46 ml Thionylchlorid und 69 g (0,76 Mol) einer ca. 50 proz. Lösung von Dimethylamin in 99 proz. Äthanol wurden analog der Darstellung von N-(2'-Dimethylamino-2'-phenyl-äthyl)-piperidon-(2) umgesetzt. Die Destillation des Endproduktes ergab bei 1,5 Torr und Sdp. 160 - 162° 18,2 g (40,8 % d.Th.) eines gelben, rasch erstarrenden Öles. Umkristallisation aus Äther. Schmp. 74 - 75°.

$C_{16}H_{24}N_2O$ (260,4) Ber.: C 73,80 H 9,29 N 10,76
Gef.: C 73,59 H 9,13 N 10,98

f) Aminoxide

N-(2'-Dimethylaminoxido-2'-phenyl-äthyl)-pyrrolidon-(2).(X).

1,2 g (4,79 mMol) N-(2'-Dimethylamino-2'-phenyl-äthyl)-pyrrolidon-(2) wurden mit 1,63 g (3-fache stöchiometrische Menge) einer 30 proz. Wasserstoffperoxid-Lösung 24 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann wurde unter Kühlen mit Katalase "Merck", aus Bakterien, das überschüssige Wasserstoffperoxid zersetzt, mit Ammoniumsulfat ausgesalzen und 4 - 5 Mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet (im Kühlschrank über Nacht) und anschließend bei einer 25° nicht überschreitenden Badtemp. das Chloroform i.Vak. abgezogen.

Wegen des raschen Zerfalls wurde das Aminoxid als Perchlorat identifiziert:

Das aus 300 mg N-(2'-Dimethylamino-2'-phenyl-äthyl)-pyrrolidon-(2) und 410 mg einer 30 proz. Wasserstoffperoxid-Lösung gewonnene Aminoxid wurde in ca. 1,5 ml 99 proz. Äthanol gelöst und bis zum pH 2 mit 70 proz. Perchlorsäure versetzt. Beim Stehenlassen über Nacht im Kühlschrank kristallisierte das Salz aus und wurde durch Umkristallisieren aus 95 proz. Äthanol gereinigt. Schmp. 156 - 160°.

$C_{14}H_{21}N_2O_2 \cdot ClO_4$ (348,8) Ber.: C 48,21 H 6,07
Gef.: C 48,09 H 5,85

N-(2'-Dimethylaminoxido-2'-phenyl-äthyl)-piperidon-(2).(XI).

1,2 g (4,87 mMol) N-(2'-Dimethylamino-2'-phenyl-äthyl)-piperidon-(2) und 1,65 g (3-fache stöchiometrische Menge) einer 30 proz. Wasserstoffperoxid-Lösung werden auf die oben beschriebene Weise umgesetzt.

Das Perchlorat wurde aus 300 mg N-(2'-Dimethylamino-2'-phenyl-äthyl)-piperidon-(2) und 415 mg einer 30 proz. Wasserstoffperoxid-Lösung wie oben hergestellt. Umkristallisation aus 96 proz. Äthanol. Schmp. 131 - 135°.

$C_{15}H_{23}N_2O_2 \cdot ClO_4$ (362,8) Ber.: C 49,65 H 6,39 N 7,72
Gef.: C 49,97 H 6,47 N 8,02

N-(2-Dimethylaminoxido-2-phenyl-äthyl)-ε-caprolactam.(XII).

1,2 g (4,61 mMol) N-(2-Dimethylamino-2-phenyl-äthyl)-ε-caprolactam und 2,74 g (6-fache stöchiometrische Menge wegen der geringeren Löslichkeit des Amins) einer 30 proz. Wasserstoffperoxid-Lösung wurden auf die oben beschriebene Weise umgesetzt.

Das Perchlorat wurde aus 300 mg N-(2-Dimethylamino-2-phenyl-äthyl)-ε-caprolactam und 690 mg einer 30 proz. Wasserstoffperoxid-Lösung auf die oben beschriebene Weise hergestellt. Schmp. 133 - 136° nach Umkristallisation aus 96 proz. Äthanol.

$C_{16}H_{25}N_2O_2 \cdot ClO_4$ Ber.: C 50,94 H 6,69 N 7,43
Gef.: C 51,15 H 6,67 N 7,15

Darstellung der ENLACTAME, ENAMIDE UND AMIDALE

a) Trans-Isomere der Enlactame und Enamide

Je 0,05 Mol Phenylacetaldehyd und sekundäres Säureamid bzw. Lactam wurden mit 50 ml Benzol versetzt und 50 mg p-Toluolsulfonsäure zugegeben. Es wurde am Wasserabscheider erhitzt, bis die berechnete Menge Wasser abgeschieden war. Danach wurde das Lösungsmittel i.Vak. am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand aus dem angegebenen Lösungsmittel auskristallisiert. Die Umsetzung war auch mit Chloroform als Schleppmittel möglich, es erhöhte sich dabei aber die Dauer der Erhitzung. Umkristallisiert wurde aus Methylenchlorid/Äther, bei dem Acetanilidderivat jedoch wurde Aceton verwendet.

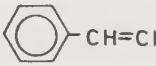
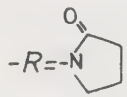
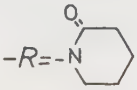
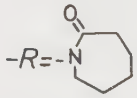
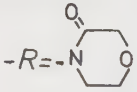
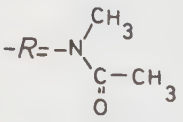
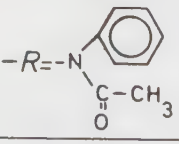
Quantitative Bestimmung der bei dieser Darstellung entstandenen cis-Verbindungen

Bei drei dieser Verbindungen wurde eine Bestimmung der cis-Isomere durchgeführt. Die Reaktionen wurden nach 4 Std. abgebrochen (bei N-Styryl-pyrrolidon-(2) nach 4 Std. 30 Min.), dann wurde mit wenig 1 proz. Natronlauge ausgeschüttelt, die benzolische Phase getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und aus Methylenchlorid/Äther die trans-Isomere

umkristallisiert. Die Mutterlaugen wurden eingedampft und getrocknet. Nach KAUFMANN wurde der Gehalt an Olefin bestimmt,und gc der Gehalt an cis-Isomeren im Olefinanteil bestimmt. Die Mengenangaben beziehen sich auf den Gesamt-Olefingehalt (= auskristallisiertes Olefin + Olefin in der Mutterlauge).

N-Styryl-pyrrolidon-(2) 1 % cis-Isomer
N-Styryl-piperidon-(2) 0,3 % cis-Isomer
N-Styryl-ε-caprolactam 2 % cis-Isomer.

Die Identität der cis-Isomere wurde bei der gc Untersuchung durch Mischspritzen bestätigt, außerdem wurden dc Untersuchungen durchgeführt.

	Schmp.+ °C	Ausbeute %	Summenformel	Elementaranalyse Ber.:	Gef.:
	129 - 130	92	$C_{12}H_{13}NO$ (187,2)	N 7,48	7,55
	111 - 112	94	$C_{13}H_{15}NO$ (201,3)	N 6,96	6,90
	117 - 118	82	$C_{14}H_{17}NO$ (215,3)	N 6,51	6,60
	111 - 112	85	$C_{12}H_{13}NO_2$ (203,2)	C 70,91 H 6,45 N 6,89	70,79 6,47 6,92
	80,5 - 81,5	51	$C_{11}H_{13}NO$ (175,2)	N 8,14	8,19
	93,5 - 95	60	$C_{16}H_{15}NO$ (237,3)	C 80,98 H 6,37 N 5,90	80,81 6,28 5,98

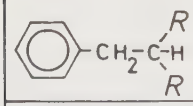
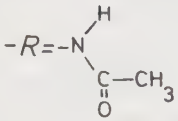
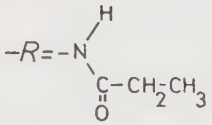
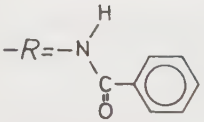
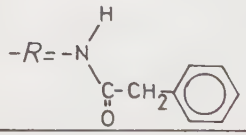
+ Literaturschmelzpunkte siehe 32) H.MÖHRLE und R.KILIAN, Arch.Pharmaz. 300, 917 (1967).

b) Amidale

Die Umsetzung mit Acetamid und Propionamid ließ sich am zweckmäßigsten wie folgt durchführen:
0,2 Mol Säureamid und 100 mg p-Toluolsulfonsäure wurden in möglichst wenig heißem Benzol gelöst und unter starkem Rühren mit 0,1 Mol Phenylacetaldehyd versetzt. Nach etwa 10 - 15 Min. Kochen und Rühren am Rückfluß erstarrte die Masse kristallin.

Benzamid wurde mit Benzol, Phenylacetamid mit Chloroform als Schleppmittel und p-Toluosulfonsäure in üblicher Weise mit dem Wasserabscheider dargestellt. Bei dem Versuch, Formamid entsprechend umzusetzen, konnte keine einheitliche Substanz isoliert werden.

Umkristallisiert wurde aus Äthanol, bei dem Phenylacetamidderivat wurde jedoch Methylenchlorid/Äther verwendet.

	Schmp.+ o	Ausbeute %	Summenformel	Elementaranalyse Ber.:	Gef.:
	240 Zers.	91	$C_{12}H_{16}N_2O_2$ (220,3)	C 65,43 H 7,32 N 12,72	65,35 7,44 13,00
	219 - 220,5 Zers.	78	$C_{14}H_{20}N_2O_2$ (248,3)	C 67,71 H 8,12 N 11,28	67,69 7,93 11,39
	246 - 248,5 Zers.	49	$C_{22}H_{20}N_2O_2$ (344,4)	C 76,72 H 5,85 N 8,13	76,65 5,83 8,16
	++	31	$C_{24}H_{24}N_2O_2$ (372,5)	C 77,39 H 6,50 N 7,52	77,20 6,42 7,40

+ Literaturschmelzpunkte siehe [32]

++ Ab 200° Bildung von Kristallen, die bei 220° unter Zersetzung schmelzen.

c) Cis-Isomere der Enlactame und Enamide

Cis-N-Styryl-pyrrolidon-(2). (XVIII).

25,5 g (0,3 Mol) Pyrrolidon-(2) wurden in 60 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid gelöst, mit 3,1 g (65 mMol) einer ca. 50 proz. Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl versetzt und auf 70° erwärmt. Nach 20 Min. wurden 30 g (0,3 Mol) Phenylacetylen zugegeben und 4 Std. 20 Min. bei 70° gerührt. Dann wurde die Reaktion abgebrochen, das Reaktionsprodukt nach dem Erkalten in Methylenchlorid gelöst und mit ca. 1,5 l

Wasser ausgeschüttelt. Die braune, organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und das Methylenchlorid abgezogen.

Die Vak.-Destillation bei 2 - 3 Torr ergab:

1. Fraktion: Sdp. 50 - 150°; 0,6 g.
DC: Pyrrolidon-(2) und cis-N-Styryl-pyrrolidon-(2).
Das bei 30 - 40° übergehende Phenylacetylen wurde im Laufe der Destillation größtenteils in die Kühlfalle gezogen, die vor die Ölpumpe geschaltet war.

2. Fraktion: Sdp.151 - 157°; 7,12 g.
DC: cis-N-Styryl-pyrrolidon-(2).
Diese Fraktion war anfangs milchig trübe und schied dann an der Oberfläche einige Tropfen ab, die - wie bei den folgenden Synthesen - aus dem Mineralöl der Natriumhydrid-Suspension bestanden. Nach ca. 30 Min. erstarrte diese Fraktion.

3. Fraktion: Sdp.158 - 172°; 1,4 g.
DC: cis-N-Styryl-pyrrolidon-(2) neben viel trans-Verbindung.

Rückstand: 1,45 g schwarze Substanz.

Die 2. Fraktion (12,8 % d.Th.) ergab beim Umkristallisieren aus Äther 5,4 g farblose Kristalle. In der Mutterlauge konnte durch DC etwas trans-Verbindung nachgewiesen werden. Beim 2. Umkristallisieren enthielt die Mutterlauge jedoch kein trans-Olefin mehr. Schmp. 71 - 72°.

$C_{12}H_{13}NO$ (187,2) Ber.: C 76,97 H 7,00 N 7,48
Gef.: C 76,70 H 7,06 N 7,44

Cis-N-Styryl-piperidon-(2). (XIX).

Die Synthese wurde analog der Darstellung von cis-N-Styryl-piperidon-(2) aus 30 g (0,3 Mol) Phenylacetylen, 29,1 g (0,3 Mol) Piperidon-(2), 60 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid und 3,1 g (65 mMol) einer ca. 50 proz. Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl durchgeführt. Die Reaktion lief bei 60° 2 Std. 20 Min. lang.

Die Vak.-Destillation bei 1 Torr ergab:

1. Fraktion: bis Sdp. 130°; 0,3 g.
   DC: Piperidon-(2), cis-N-Styryl-piperidon-(2) und sehr wenig trans-Verbindung.

2. Fraktion: Sdp. 131 - 180°, Hauptmenge bei Sdp. 165 - 173°; 3,15 g.
   DC: cis-N-Styryl-piperidon-(2) neben ca. 10 % trans-Verbindung.

3. Fraktion: Sdp. 181 - 196°; 540 mg. Erstarrt rasch im Kolben.
   DC: ca. 40 % cis-Verbindung neben 60 % trans-Olefin.

   Rückstand: 2,9 g, enthielt u.a. noch etwas trans-Verbindung.

Die 2. Fraktion wurde noch einmal destilliert und ergab bei Sdp. 165 - 170° 2,6 g (4,4 % d.Th.) eines nach einiger Zeit erstarrenden Öles, das nach dem DC nur noch sehr wenig trans-Isomer enthielt. Umkristallisation aus Äther ergab das reine cis-Isomer. Schmp. 57 - 58,5°.

$C_{13}H_{15}NO$ (201,3) Ber.: C 77,58 H 7,51 N 6,96
Gef.: C 77,68 H 7,51 N 7,04

Cis-N-Styryl-ε-caprolactam. (XX).

Die Verbindung wurde analog der Synthese von cis-N-Styryl-pyrrolidon-(2) dargestellt aus 30 g (0,3 Mol) Phenylacetylen, 33,2 g (0,3 Mol) ε-Caprolactam, 3,1 g (65 mMol) einer ca. 50 proz. Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl und 60 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid. Es wurde 2 Std. 15 Min. bei 70° gerührt.

Die Vak.-Destillation bei 1 Torr ergab:

1. Fraktion: bis Sdp. 160°; 0,6 g.
   DC: ε-Caprolactam, cis-N-Styryl-ε-caprolactam neben sehr wenig trans-Verbindung.

2. Fraktion: Sdp. 161 - 182°, Hauptmenge bei 175°; 14,5 g.
   DC: cis-N-Styryl-ε-caprolactam mit ca. 5 % trans-Isomer.

3. Fraktion: Sdp. 183 - 195°, Hauptmenge bei 189 - 190°; 7,0 g.
   DC: cis-N-Styryl-ε-caprolactam neben viel trans-Verbindung.

Rückstand: 8,5 g, enthielt u.a. noch trans-Verbindung.

Die 2. Fraktion (21 % d.Th.) wurde aus Äther umkristallisiert und ergab farblose Kristalle vom Schmp. 47 - 48°, in Übereinstimmung mit der von ZIEGENBEIN und FRANKE[2] hergestellten Substanz.

Cis-N-Styryl-morpholinon-(2).

Die Synthese wurde analog der Darstellung von cis-N-Styryl-pyrrolidon-(2) durchgeführt mit 30 g (0,3 Mol) Phenylacetylen, 30 g (0,3 Mol) Morpholinon-(2), 3,1 g (65 mMol) einer ca. 50 proz. Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl und 60 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid. Es wurde 3 Std. bei 70°, dann 1 Std. bei 82 - 85° gerührt, um die Reaktion zu beschleunigen.

Die Vak.-Destillation bei 1 Torr ergab:

1. Fraktion: bis Sdp. 70°; fast ausschließlich Phenylacetylen.

2. Fraktion: Sdp. 71 - 175°, Hauptmenge bei Sdp. 155 - 165°; 6,9 g. Das gelbliche Öl wurde über Nacht im Kühlschrank fest.
   DC: cis-N-Styryl-morpholinon-(2) mit ca. 5 % trans-Olefin.

3. Fraktion: Sdp. 176 - 190°; 1,6 g. In der Apparatur erstarrten noch ca. 2 g, so daß die Destillation abgebrochen wurde.
   DC: ca. 60 % cis- neben ca. 40 % trans-Isomer.

Rückstand: 1,8 g schwarze Substanz, die vor allem trans-verbindung enthielt.

Die 2. Fraktion (11 % d.Th.) wurde aus Äther umkristallisiert. Schmp. der reinen Substanz 47 - 48,5°.

$C_{12}H_{13}NO_2$ (203,2) Ber.: C 70,91 H 6,45 N 6,89
Gef.: C 71,00 H 6,40 N 6,98

Cis-N-Styryl-N-methyl-acetamid.

Analog der Synthese von cis-N-Styryl-pyrrolidon-(2) wurden 50 g (0,68 Mol) frisch destilliertes N-Methyl-acetamid, 69,8 g (0,68 Mol) Phenylacetylen, 6 g (0,125 Mol) einer ca. 50 proz. Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl in 100 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid umgesetzt. Es wurde 2 Std. 45 Min. bei 70° gerührt.

Die Vak.-Destillation bei 2 Torr ergab:

1. Fraktion: bis Sdp. 80°. Vor allem Phenylacetylen.

2. Fraktion: Sdp. 81 - 153°, Hauptmenge bei Sdp. 135 - 138°; 8,7 g.
DC: ca. 30 % cis- und ca. 70 % trans-N-Styryl-N-methyl-acetamid.

3. Fraktion: Sdp. 154 - 185°, Hauptmenge bei Sdp. 160 - 165°; 6,3 g bräunliches Destillat.
DC: nur trans-Verbindung.

Rückstand: 25,5 g einer schwarzen Substanz, die noch trans-Verbindung enthielt.

Die 2. Fraktion wurde noch 3 Mal destilliert und ergab 1,7 g (1,4 % d.Th.) eines leicht gelblichen, im Kühlschrank fest werdenden Öles. Nach einer Reinigung im Sublimator und Umkristallisation aus Äther wurden Kristalle der reinen Substanz vom Schmp. 48 - 49,5° gewonnen.

$C_{11}H_{13}NO$ (175,2) Ber.: C 75,40 H 7,48 N 7,99
Gef.: C 75,65 H 7,48 N 7,75

Cis-N-Styryl-acetanilid.

Die Darstellung erfolgte analog der Synthese von cis-N-Styryl-pyrrolidon-(2) aus 30 g (0,3 Mol) Phenylacetylen, 39,7 g (0,3 Mol) Acetanilid, 3,1 g (65 mMol) einer ca. 50 proz. Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl. Es wurde 6 Std. 15 Min. bei 110° gerührt.

Die Vak.-Destillation bei 1 Torr ergab:

1. Fraktion: bis Sdp. 152°, Hauptmenge bei Sdp. 140°; 27,4 g.
   DC: vor allem Acetanilid, daneben schon viel cis-N-Styryl-acetanilid.

2. Fraktion: Sdp. 153 - 190°, Hauptmenge bei Sdp. 165 - 170°; 9,14 g.
   DC: cis-N-Styryl-acetanilid und Spuren der trans-Verbindung.

Rückstand: 6,7 g, enthielt cis- und trans-Olefin neben viel schwarzem Polymerisat.

Die 2. Fraktion (12,9 % d.Th.) wurde aus Äther umkristallisiert. Schmp. der reinen Substanz 89 - 89,5°.

$C_{16}H_{15}NO$ (237,3) Ber.: C 80,98 H 6,37 N 5,90
Gef.: C 81,04 H 6,44 N 5,96

P Y R O L Y S E N

Die Pyrolysen wurden in der von DE PUY und KING[21] beschriebenen Apparatur unter Stickstoff durchgeführt. Die Höhe des Pyrolysenrohres betrug 44 cm, der Innendurchmesser 4 cm. Dieses enthielt eine 27 cm hohe Schicht von Raschig-Ringen aus Pyrex-Glas. Die Substanzen wurden mit der IR-Lampe geschmolzen. Während des Eintropfens der Verbindungen wurde der Tropftrichter laufend gedreht, um die Zersetzung nicht an der gleichen Stelle stattfinden zu lassen. Wegen der hohen Viskosität der Pyrolysenprodukte wurde die Apparatur nach dem Erkalten mit Chloroform ausgespült.

Analytik der Pyrolysate

a) Titration nach KAUFMANN:

Die Herstellung der KAUFMANN-Lösung und die Titrationen wurden mit geringfügigen Änderungen nach[22] durchgeführt. Ca. 100 mg über Phosphorpentoxid und Paraffin i.Vak. getrocknetes Pyrolysat wurden in 10 ml reinem Methanol gelöst, mit 20 ml KAUFMANN-Lösung versetzt, 30 Min. im Dunkeln stehen gelassen und dann titriert. Bei der Titration von reinen N-Styryl-Lactamen wurden die theoretischen Werte erhalten.

b) Dünnschichtchromatographie:

Die Pyrolysate wurden dc untersucht. Dabei konnte eine halbquantitative Bestimmung des Verhältnisses der cis-trans-Isomere durchgeführt werden. Außerdem war die Entstehung von Nebenprodukten besser festzustellen als bei den gc Untersuchungen. Die Fließmittel und Rf-Werte sind auf S.85 angegeben.

c) Gaschromatographie:

Wegen der hohen Siedepunkte der Substanzen war das Auffinden einer geeigneten Säule schwierig. Es konnte jedoch mit Chromosorb G (DMS, treated acid washed, Mesh size 60/80), das mit 2 % Silicongummi (SE 30, Silicone gum rubber, liquid phase, F&M) belegt wurde, eine gute Trennung erzielt werden.

Der Silicongummi wurde in Trichloräthylen gelöst.

Es sollte nicht mehr als 0,5 mg Einzelsubstanz gespritzt werden. Die Länge der Säule betrug 3,1 m. Normalerweise wurde bei einer Ofentemperatur von 190° und einem Stickstoffstrom von 70 ml/Min. gearbeitet.
Die Empfindlichkeit wurde je nach der betreffenden Analyse zwischen 1 x 10^2 und 4 x 10^3 eingestellt. Das tailing der Substanzen konnte auch durch Variieren der Bedingungen nicht völlig verhindert werden.

Durch Abzeichnen der peaks auf Papier, Ausschneiden und Wiegen wurde die Zusammensetzung der Pyrolysate quantitativ bestimmt.

Pyrolyse der Acetate

Die Pyrolysate wurden in Chloroform gelöst, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, und die chloroformige Lösung anschließend neutral gewaschen. Die Pyrolysate waren gelblich bis bräunlich gefärbt und erstarrten nach kurzer Zeit.

a) N-(2'-Acetoxy-2'-phenyl-äthyl)-pyrrolidon-(2).

Pyrolyse von 1,3 g bei 500° in der Pyrolyse-Apparatur.
Rückstand im Tropftrichter: 80 mg.
Pyrolysat: 902 mg (theoretische Ausbeute 923 mg).
KAUFMANN-Titration: 92 % Olefin.
GC: 14 % cis-N-Styryl-pyrrolidon-(2) im Olefinanteil.

b) N-(2'-Acetoxy-2'-phenyl-äthyl)-piperidon-(2).

Pyrolyse von 4 g bei 500° in der Pyrolyse-Apparatur.
Rückstand im Tropftrichter: 102 mg.
Pyrolysat: 2,85 g (theoretische Ausbeute 3,00 g).
KAUFMANN-Titration: 93 % Olefin.
GC: 13 % cis-N-Styryl-piperidon-(2) im Olefinanteil.

c) N-(2'-Acetoxy-2'-phenyl-äthyl)-ε-caprolactam.

1.) Pyrolyse von 1,4 g Substanz bei 500° in der Pyrolyse-Apparatur.
Rückstand im Tropftrichter: 69 mg.

Pyrolysat: 593 mg (theoretische Ausbeute 1,04 g)
KAUFMANN-Titration: 87 % Olefin.
GC: 12 % cis-N-Styryl-ε-caprolactam im Olefinanteil.

2.) Pyrolyse von 1,4 g Substanz bei 400° in der Pyrolyse-Apparatur.
Rückstand im Tropftrichter: 63 mg.
Pyrolysat: 810 mg (theoretische Ausbeute 1,04 g).
KAUFMANN-Titration: 66 % Olefin.
GC: 13 % cis-N-Styryl-ε-caprolactam im Olefinanteil.
16 % Ausgangssubstanz.

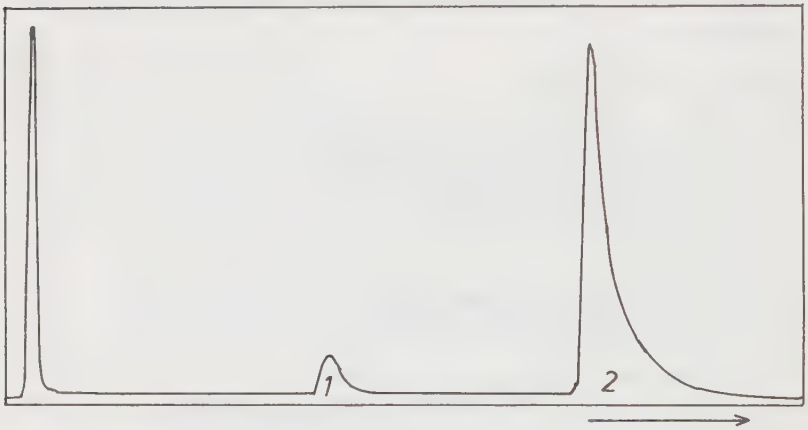


Abb. IX. Gaschromatogramm des Pyrolysats von N-(2'-Acetoxy-2'-phenyl-äthyl)-pyrrolidon-(2).
1 = cis-N-Styryl-pyrrolidon-(2)
2 = trans-N-Styryl-pyrrolidon-(2)

Pyrolyse der Methylcarbonate.

Aus dem Pyrolysenrohr kam während der Pyrolyse ein gelbes, zähes Öl, das jedoch beim Ausspülen der Apparatur durch schwarz gefärbte Zersetzungsprodukte dunkel gefärbt wurde. Die Pyrolysate erstarrten erst nach längerer Zeit oder blieben ölig. Da keine sauren oder basischen Produkte entstanden, konnte auf das Ausschütteln verzichtet werden.

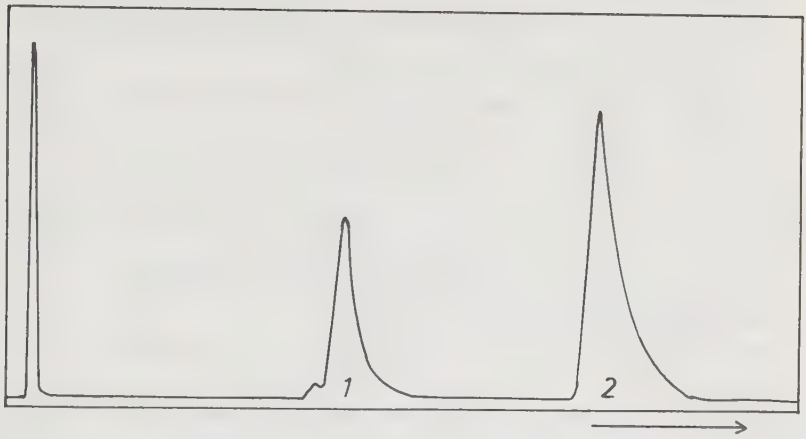


Abb. X. Gaschromatogramm des Pyrolysats des Methylcarbonats von N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-pyrrolidon-(2).

1 = cis-N-Styryl-pyrrolidon-(2)
2 = trans-N-Styryl-pyrrolidon-(2)

a) Methylcarbonat von N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-pyrrolidon-(2).

Pyrolyse von 1,2 g bei 500° in der Pyrolyse-Apparatur.
Rückstand im Tropftrichter: 110 mg.
Pyrolysat: 695 mg (theoretische Ausbeute 775 mg).
KAUFMANN-Titration: 50 % Olefin.
GC: 38 % cis-N-Styryl-pyrrolidon-(2) im Olefinanteil.

b) Methylcarbonat von N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-piperidon-(2).

Pyrolyse von 1,5 g bei 500° in der Pyrolyse-Apparatur.
Rückstand im Tropftrichter: 88 mg.
Pyrolysat: 866 mg (theoretische Ausbeute 1,025 g).
KAUFMANN-Titration: 54 % Olefin.
GC: 41 % cis-N-Styryl-piperidon-(2) im Olefinanteil.

c) Methylcarbonat von N-(2-Hydroxy-2-phenyl-äthyl)-ε-caprolactam.

1.) Pyrolyse von 1,1 g bei 500° in der Pyrolyse-Apparatur.
Rückstand im Tropftrichter: 52 mg.
Pyrolysat: 680 mg (theoretische Ausbeute 774 mg).
KAUFMANN-Titration: 45 % Olefin.
GC: 20 % cis-N-Styryl-ε-caprolactam im Olefinanteil.

2.) Pyrolyse von 1,243 g bei 390° in der Pyrolyse-Apparatur.
Rückstand im Tropftrichter: 67 mg.
Pyrolysat: 765 mg (theoretische Ausbeute 868 mg).
KAUFMANN-Titration: 32 % Olefin.
GC: 23 % cis-N-Styryl-ε-caprolactam im Olefinanteil.

Pyrolyse der Xanthogensäureester und des Trithiokohlensäureesters.

Diese Substanzen verhielten sich ähnlich wie die Methylcarbonate. Der charakteristische Geruch von Methylmercaptan konnte deutlich wahrgenommen werden. Es wurde bei einer Temperatur von 300° gearbeitet, um mit Sicherheit eine quantitative Zersetzung zu erreichen; wahrscheinlich liegt die Grenztemperatur der Zersetzung wesentlich niedriger.

a) Xanthogensäuremethylester von N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-pyrrolidon-(2).

Pyrolyse von 1 g bei 300° in der Pyrolyse-Apparatur.
Rückstand im Tropftrichter: 74 mg.
Pyrolysat: 583 mg (theoretische Ausbeute 634 mg).
KAUFMANN-Titration: 49 % Olefin.
GC: 40 % cis-N-Styryl-pyrrolidon-(2) im Olefinanteil.

b) Xanthogensäuremethylester von N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-piperidon-(2).

1.) Pyrolyse von 50 mg Reinsubstanz durch Erhitzen im Metallbad auf 250°.
GC: 56 % cis-N-Styryl-piperidon-(2) im Olefinanteil.

2.) Pyrolyse von 500 mg dc-reiner Substanz in der Pyrolyse-Apparatur bei 300°.
GC: 58 % cis-N-Styryl-piperidon-(2) im Olefinanteil.

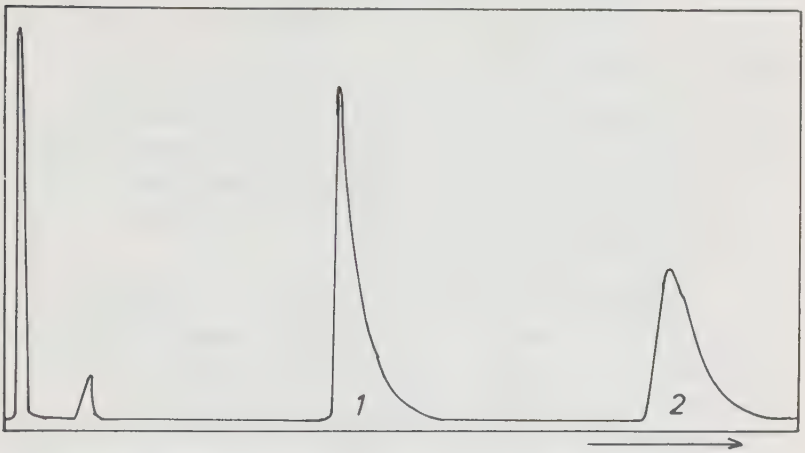


Abb. XI. Gaschromatogramm des Pyrolysats des Methyltrithiokohlensäureesters von N-(2-Hydroxy-2-phenyl-äthyl)-ε-caprolactam.

1 = cis-N-Styryl-ε-caprolactam
2 = trans-N-Styryl-ε-caprolactam

c) Methyltrithiokohlensäureester von N-(2-Hydroxy-2-phenyl-äthyl)-ε-caprolactam.

Pyrolyse von 1 g bei 300° in der Pyrolyse-Apparatur.
Rückstand im Tropftrichter: 69 mg.
Pyrolysat: 534 mg (theoretische Ausbeute 590 mg).
KAUFMANN-Titration: 44 % Olefin.
GC: 54 % cis-N-Styryl-ε-caprolactam im Olefinanteil.

Pyrolyse der Aminoxide

Die öligen Aminoxide wurden nach ihrer Isolierung sofort pyrolysiert. Vorher wurde jedoch dc auf eine bereits eingetretene Zersetzung untersucht. Hier konnte in allen Fällen eine, wenn auch nur sehr geringe, Eliminierung festgestellt werden.

Bei der Pyrolyse trat der charakteristische Geruch nach Dimethylhydroxylamin auf. Die Pyrolysate waren schwach gelblich gefärbt, die Pyrolyse bei 400° in der Pyrolyse-Apparatur ergab ein schwarzes Produkt.

Die Pyrolysate wurden in Chloroform gelöst und die Lösung neutral gewaschen.

a) N-(2'-Dimethylaminoxido-2'-phenyl-äthyl)-pyrrolidon-(2)

1.) Pyrolyse des aus 1,2 g N-(2'-Dimethylamino-2'-phenyl-äthyl)-pyrrolidon-(2) hergestellten Aminoxides durch 20-minütiges Erhitzen auf 100° unter Stickstoff.
KAUFMANN-Titration: 84 % Olefin.
GC: 4 % cis-N-Styryl-pyrrolidon-(2) im Olefinanteil.

2.) Pyrolyse des aus 1,2 g N-(2'-Dimethylamino-2'-phenyl-äthyl)-pyrrolidon-(2) hergestellten Aminoxids bei 400° in der Pyrolyse-Apparatur.
KAUFMANN-Titration: 77 % Olefin.
GC: 5 % cis-N-Styryl-pyrrolidon-(2) im Olefinanteil.

b) N-(2'-Dimethylaminoxido-2'-phenyl-äthyl)-piperidon-(2).

Pyrolyse des aus 1,2 g N-(2'-Dimethylamino-2'-phenyl-äthyl)-piperidon-(2) hergestellten Aminoxides durch 20-minütiges Erhitzen auf 100°.
KAUFMANN-Titration: 74 % Olefin.
GC: 6 % cis-N-Styryl-piperidon-(2) im Olefinanteil.

c) N-(2-Dimethylaminoxido-2-phenyl-äthyl)-ε-caprolactam.

Pyrolyse des aus 1,2 g N-(2-Dimethylamino-2-phenyl-äthyl)--caprolactam hergestellten Aminoxides durch 20-minütiges Erhitzen auf 100°.
KAUFMANN-Titration: 65 % Olefin.
GC: 5 % cis-N-Styryl-ε-caprolactam im Olefinanteil.

Dünnschichtchromatographie

a) Enlactame und Enamide

cis- und trans-N-Styryl-pyrrolidon-(2):
Äther 100

cis- und trans-N-Styryl-piperidon-(2):
Aceton/Benzol 60 + 40.

cis- und trans-N-Styryl-ε-caprolactam:
Aceton/Benzol 20 + 80.

cis- und trans-N-Styryl-morpholinon-(2):
Aceton/Benzol 20 + 80.

cis- und trans-N-Styryl-N-methyl-acetamid:
Aceton/Benzol 20 + 80.

cis- und trans-N-Styryl-acetanilid:
Aceton/Benzol 20 + 80.

Laufstrecke 10 cm, bei N-Styryl-acetanilid jedoch 17 cm.

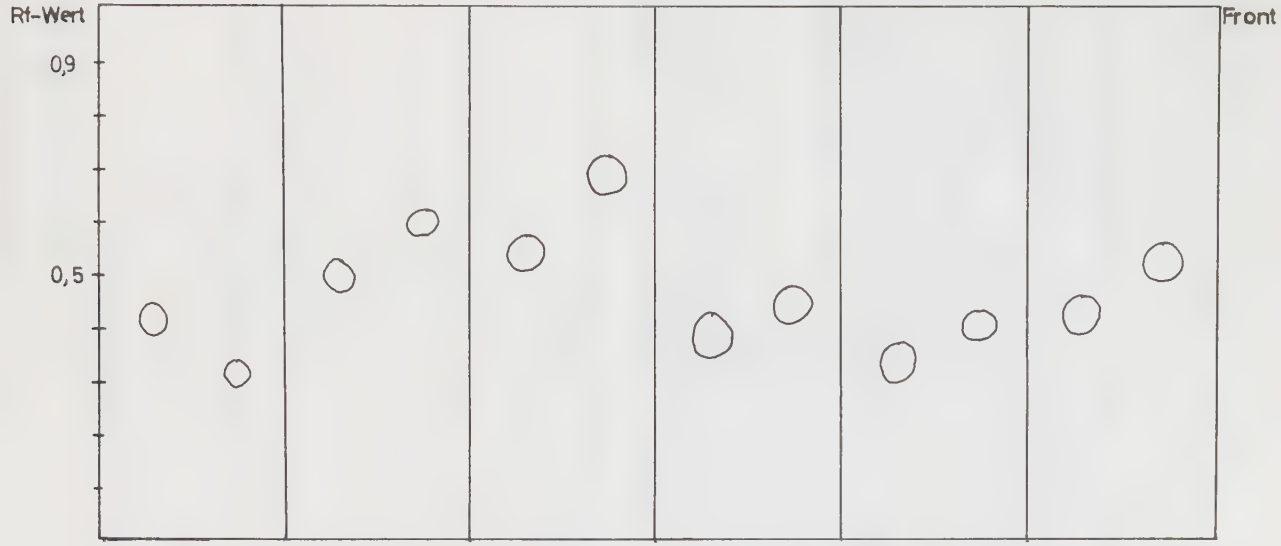
b) Aminoxide

Äthanol/Chloroform/konz. Ammoniaklösung 30 + 70 + 2.
Die Rf-Werte der Aminoxide liegen in dem Bereich von 0,08 - 0,16 und sind stark von der Konzentration abhängig. Die Rf-Werte der N-Styryl-lactame liegen bei 0,85. Laufstrecke 10 cm.

c) Methylcarbonate

Bei dem Methylcarbonat von N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-pyrrolidon-(2) wurde als Fließmittel Aceton/Benzol 50 + 50 verwendet. Rf-Wert des Esters 0,66.
Bei den Methylcarbonaten von N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-piperidon-(2) (Rf = 0,38) und N-(2'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-ε-caprolactam (Rf = 0,53) wurde mit Aceton/Benzol 20 + 80 gearbeitet.

Die Rf-Werte der dazugehörigen Alkohole lagen um ca. 0,15 tiefer.
Laufstrecke 10 cm.



I a) cis- b) trans- N-Styryl-pyrrolidon-(2)

II a) cis- b) trans- N-Styryl-piperidon-(2)

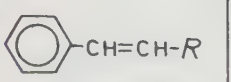
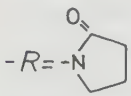
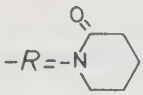
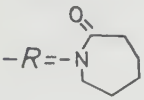
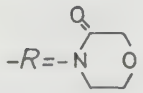
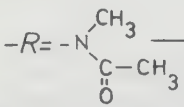
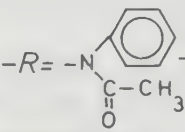
III a) cis- b) trans- N-Styryl-ε-caprolactam

IV a) cis- b) trans- N-Styryl-morpholinon-(2)

V a) cis- b) trans- N-Styryl-N-methyl-acetamid

VI a) cis- b) trans- N-Styryl-acetanilid

T a b e l l e der UV-Absorptionsspektren
der Enamino-acyl-Verbindungen

	Konfiguration	Maxima und Minima nm	log ε bei nm
	cis	Max. 262,5 Min. 231,5	bei 262,5: 4.20
	trans	Max. 286,0 Min. 239,5 Max. 220,0	bei 286,0: 4.40
	cis	Max. 259,0 Min. 231,5	bei 259,0: 4.12
	trans	Max. 286,0 Min. 239,5 Max. 221,5	bei 286,0: 4.37
	cis	Max. 266,5 Min. 241,0	bei 266,5: 4.26
	trans	Max. 287,5 Min. 242,0 Max. 220,5	bei 287,5: 4.33
	cis	Max. 258,5 Min. 231,0	bei 258,5: 4.17
	trans	Max. 285,0 Min. 238,0 Max. 219,5	bei 285,0: 4.33
	cis	Max. 259,5 Min. 232,0	bei 259,5: 4.10
	trans	Max. 283,5 Min. 238,5 Max. 219,5	bei 283,5: 4.41
	cis	Max. 254,0 Min. 230,0	bei 254,0: 4.14
	trans	Max. 285,0 Min. 245,0 Max. 222,0	bei 285,0: 4.41

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1) E.WINTERFELDT, Angew.Chem. 79, 389 (1967).
2) W.ZIEGENBEIN und W.FRANKE,Chem.Ber. 90, 2291 (1957).
3) W.REPPE und Mitarbeiter, Liebigs Ann.Chem. 601, 135 (1956).
4) H.MÖHRLE, Arch.Pharmaz. 297, 474 (1964).
5) E.R.ALEXANDER und A.MUDRAK, J.Amer.chem.Soc. 72, 1810 (1950).
6) A.M.CREIGHTON und L.N.OWEN, J.chem.Soc. (London),1960, 1024.
7) L.C.J.CULVENOR, W.DAVIES und K.H.PAUSACKER, J.chem.Soc. (London), 1946, 1050.
8) J.H.SPEER und A.J.HILL, J.org.Chemistry 2, 139 (1938).
9) F.EIDEN und B.S.NAGAR, Arch.Pharmaz. 296, 445,548 (1963); 297, 367 (1964).
10) E.S.GOULD, Mechanismus und Struktur in der organischen Chemie, Verlag Chemie, Weinheim 1964, S.568.
11) S.I.MILLER, J.Amer.chem.Soc. 78, 6091 (1956).
12) W.E.TRUCE, J.A.SIMMS und M.M.BOUDAKIAN, J.Amer.chem.Soc. 78, 695 (1956).
13) H.A.STAAB, Einführung in die theoretische organische Chemie, 4. Auflage, Verlag Chemie, Weinheim 1966,S.553 u.635.
14) R.B.COREY und J.DONOHUE, J.Amer.chem.Soc. 72, 2899 (1950). R.B.COREY, Fortsch.Chem.organ.Naturst. 8, 310 (1951).
15) E.L.ELIEL, Stereochemistry of Carbon Compounds, Mc Graw-Hill Book company, New York 1962, S.246.
16) M.HANACK, Conformation Theory, Academic Press, New York and London 1965.
17) A. McL.MATHIESON, Tetrahedron Letters (London) 2, 81 (1963).
18) HOUBEN-WEYL, Methoden der Organischen Chemie, 3/2, 4.Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart 1955 (S. 719 ff.).
19) T.FÖRSTER, Z.El.Ch. 45, 548 (1939).
20) G.BRIEGLEB, Angew.Chem. 62, 262 (1950).
21) C.H. DE PUY und R.W.KING, Chem.Reviews 60, 431 (1960).
22) Monographie-Entwürfe für ein DAB 7, 3.Veröffentlichung, Editio Cantor, Deutscher Apotheker-Verlag, Govi-Verlag, Pharmazeutischer Verlag, Juli 1963, S.7.
23) C.D.HURD und F.H.BLUNCK, J.Amer.chem.Soc. 60, 2419 (1938).
24) E.M.BILGER und H.HIBBERT, J.Amer.chem.Soc. 58, 823 (1936).

25) D.Y.CURTIN und D.B.KELLOM, J.Amer.chem.Soc. 75, 6011 (1953).
26) E.SALOMAA, Ann.Acad.Sci. Fennicae Ser. II 94, 1 (1959).
27) W.HÜCKEL, W.TAPPE und G.LEGUTKE, Liebigs Ann.Chem. 543, 191 (1940).
28) A.C.COPE, T.T.FOSTER und P.H.TOWLE, J.Amer.chem.Soc. 71, 3929 (1949).
29) H.SUHR, Anwendung der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1965.
30) H.KESSLER und A.RIEKER, Liebigs Ann.Chem. 708, 57 (1967).
31) H.A.STAAB und D.LAUER, Chem. Ber. 101, 864 (1968).
32) H.MÖHRLE und R.KILIAN, Arch.Pharmaz. 300, 917 (1967).

Lebenslauf

Am 2. März 1939 wurde ich, Rüdiger Kilian, als Sohn des Dentisten Herbert Kilian und seiner Ehefrau Martha, geb. Backfisch, in Welzheim, Krs. Waiblingen, geboren. Nach dem Besuch der Volksschule und des Progymnasiums in Welzheim trat ich im Frühjahr 1955 in das Hindenburg-Gymnasium in Schorndorf ein. Als ich im Herbst 1955 Vollwaise wurde, mußte ich nach Schwäb. Hall, wo ich im März 1958 die Reifeprüfung am Gymnasium bei St. Michael ablegte.

Anschließend an ein zweisemestriges Studium der Rechte begann ich im Herbst 1959 nach einem Vorsemester in Heidelberg meine Praktikantenzeit in der Moltke-Apotheke in Stuttgart, die im Oktober 1961 mit der Vorprüfung beendet wurde. Zum Wintersemester 1961 immatrikulierte ich mich an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen und legte dort im Frühjahr 1965 mein Pharmazeutisches Staatsexamen ab. Es folgte eine sechsmonatige Kandidatenzeit in der Neuen Apotheke in Gaildorf und der Neuen Apotheke in Böblingen. Am 24. August 1966 erhielt ich meine Approbation.

Im Oktober 1965 begann ich mit der Abfassung dieser Dissertation am Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen unter Leitung von Herrn Privatdozent Dr. H. Möhrle. Von November 1965 an war ich - mit einer Unterbrechung von zwei Monaten im Frühjahr 1966 - als wissenschaftliche Hilfskraft tätig. Die Arbeit "cis-trans-Isomerie bei N-Styryl-aminoacyl-Verbindungen" beendete ich im Sommersemester 1968.

Meine akademischen Lehrer waren - außer Herrn Privatdozent Dr. H. Möhrle - die Herren Professoren und Dozenten: H. Auterhoff, K.G. Bergner, H. Feltkamp, E. Graf, W. Hückel (Pharmazie); R.E. Bader (Hygiene); E. Bünning, A. Grahle, K. Hummel, K. Mägdefrau, H. Metzner, W. Rauh, A. Seybold, W. Zimmermann (Botanik und Pharmakognosie); M. Becke, M. Hanack, E. Müller, W. Rüdorff (Chemie); F. Lembeck, P. Pulewka (Pharmakologie und Toxikologie); O. Haxel, H. Krüger (Physik); G. Weitzel (physiolog. Chemie); K.D.Mörike (Anatomie).